

THESIS

MARBURG

1968

Experimenteller Beitrag
zur Kombinationstherapie mit ionisierenden
Strahlen und Natulan (Methylhydrazinpräparat)

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Elmar Fassbinder

aus München

Marburg 1968

Experimenteller Beitrag
zur Kombinationstherapie mit ionisierenden
Strahlen und Natulan (Methylhydrazinpräparat)

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Elmar Fassbinder

aus München

Marburg 1968

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 19.11. 1968

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. med. W. Straub

Referent: Priv. Doz. Dr. med. R. Schneider

Korreferent: Prof. Dr. med. R. du Mesnil de Rochement

Inhaltsübersicht

=====

	<u>Seite</u>
A. Einleitung	
1. Allgemeine Bemerkungen über Cytostatica	1
2. Kombinationstherapie	11
B. Das Cytostaticum Ro-4-6467 (Natulan)	16
1. Synthese von Natulan	17
2. Wirkungsmechanismus	20
3. Natulan in der Klinik	25
C. Walker-Carcino-Sarkom und Ehrlich-Carcinom	27
D. Problemstellung	30
E. Methodik	31
F. Versuchsergebnisse	
1. Heilungen und Überlebenszeiten der Reihen A - N	34
2. Auswertung der Heilungen und Überlebenszeiten	39
3. Tumorgrößen der Reihen K - N	43
4. Auswertung der Tumorgrößen	45
5. Tumorgewichte der Reihen O - X	49
6. Auswertung der Tumorgewichte	52
G. Diskussion	53
H. Zusammenfassung	68



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153508_0133

Allgemeine Bemerkungen über Cytostatica

Wenn man bedenkt, daß jeder fünfte Mensch an Krebs stirbt (G a r a t t i n i , B a u e r), so wird man verstehen, daß die Erkennung, erfolgreiche Behandlung und Verhütung dieses "Menschenfeindes Nr. 1" (B a u e r) eines der dringlichsten Probleme der heutigen Medizin sein muß.

Den entscheidenden Schritt zur Erkennung des Krebsgeschehens werden uns die Biochemiker und Mineralogen liefern, nämlich dann, wenn sie über die Basensequenzänderungen der DNS-Moleküle bei der cancerisierten Zelle mehr wissen. Die in den Zellkernen in den Genen lokalisierte DNS bildet bekanntlich die Matrize für den Code, der auf die Messenger-RNS übertragen wird. Diese RNS, die sich an die Ribosomen des endoplasmatischen Retikulums anlagert und dann ihrerseits wieder als Matrize für die Transfer-RNS dient, wird bei einer Änderung des Erbgefüges in Gestalt der DNS also auch verändert sein, folglich wird die lösliche RNS als spezifischer Träger der einzelnen Aminosäuren veränderte Enzyme produzieren. Alles, was wir über Stoffwechseländerungen des Krebses wissen, beispielsweise die "quantitative" Verminderung der Cytochrom-Oxydase, wodurch die Zelle zu einer "aeroben Glykolyse" gezwungen wird (W a r b u r g), sind nur Auswirkungen dieser somatischen Gen-Mutation, also Änderungen der DNS. Nachweise, daß es sich nur um eine quantitative Änderung der unserem Beispiel folgend Cytochrom-Oxydase handelt, sind nicht erbracht. Sie können auch nicht erbracht sein, da man ja die Primärstruktur, also die Aminosäuresequenz nicht kennt.

Es wäre also denkbar, daß die Aktivitätsverminderung der Cytochrom-Oxydase - und nur diese ist nachgewiesen - gar nicht auf einer quantitativen, sondern auf einer qualitativen Änderung derselben beruht. Enzymdefekte mit mehr oder minder großer Restaktivität sind ja auch in der Biochemie des öfteren nachgewiesen (B u t e n a n d t). Solange Probleme dieser Art noch offenstehen und eine ätiologische Behandlungsweise noch aussteht - diese bestünde höchstens in der Prophylaxe, in der Fernhaltung cancerogener Substanzen - muß bei der Bekämpfung der Erkrankung beim Menschen die Therapie gewählt werden, die sich rein empirisch als nutzvoll erwiesen hat.

Bei der Behandlung maligner Tumoren hat sich nun als dritte Waffe zu der chirurgischen und radiologischen die chemotherapeutische dazugesellt. Wenn auch die chemotherapeutische Behandlung bislang noch keine Heilungen beim Menschen auslösen kann, so vermag sie aber Remissionen zu erreichen. Es sind Stimmen laut geworden, die verlangen, daß alle in Gebrauch kommenden chemischen Substanzen auf ihre cytostatische Wirkung geprüft werden sollen (D o m a g k , D r u c k r e y). Wenn auch F.H. B a u e r dieser Methode keinen großen Erfolg prophezeit, so ist doch festzustellen, daß schon manch segensreiche Entdeckung rein durch Zufall gemacht wurde. Gerade bei der Erforschung des Krebses und der Heilung desselben mittels Chemotherapie sollte keine Mühe gescheut werden (D o m a g k , F i s c h e r , W.). Bestimmte Cytostatica - auch das, mit dem im Rahmen dieser Experimente gearbeitet wurde - sind durch Zufall als solche erkannt worden.

Die heute in der Klinik verwendeten Carcinolytika (B a u e r) oder Cytostatica im weiteren Sinne (H e i l m e y e r) oder Antimitotika (L e t t r é) lassen sich nach L e t t r é einteilen in solche, die auf die Interphase der Zelle, in solche, die auf die Auslösung und schließlich diejenigen, die auf den Mechanismus der Teilung selbst einwirken.

Bei der ersten Gruppe handelt es sich um Pharmaka, die die Zelle nicht in die Zellteilung eintreten lassen. Cytologisch gesehen, verursachen diese als Cytostatica im engeren Sinne zu bezeichnenden Verbindungen eine prozentuale Verminderung der Prophase bei nicht veränderter Relation von Metaphase zu Telophase.

Die zweite Gruppe hat, da man über die Auslösung noch zu wenig weiß, keine Bedeutung.

Die dritte Gruppe greift an der Mitose selbst an. Diese allein sind als Mitosegifte zu bezeichnen. Cytologisch gesehen, zeichnen sich diese Verbindungen (Colchizin z.B.) dadurch aus, daß eine scheinbare Vermehrung von Mitosen vorhanden ist, verursacht durch die "Stathmokinese" (D u s t i n). D u s t i n bezeichnet Stoffe dieser Art auch als "karyoklastische Gifte". Bei dieser Einteilung ist jedoch nichts ausgesagt über den Chemismus, d.h. an welchen Strukturen der Zelle das Pharmakon angreift. L e t t r é unterscheidet deshalb zwischen Verbindungen, die eine Hemmung durch Reaktion mit Zellbestandteilen bewirken (zytotoxische Substanzen nach G r o s s und B o c k), und solchen, die eine Hemmung - kompetitiv, nicht-kompetitiv oder unkompetitiv - durch Verdrängung von Wirkstoffen erzeugen (Antimetabolite). Verbindungen beider Klassen können auch als Prohemmstoffe gegeben werden, die dann durch intrazelluläre Reaktion in die eigentliche Wirkform überführt werden (z.B. Endoxan).

Aber auch diese Bezeichnung will nicht recht befriedigen, da Cytostatica sowohl cytotoxisch als auch antimetabolisch wirksam sein können. Die Frage zum Beispiel, ob ein Cytostaticum ein Enzym funktionell schädigt, also cytotoxisch wirksam ist, oder ob es nur die Wirkgruppen eines Enzyms besetzt, definitionsgemäß also eine unkompetitive Hemmung bewirkt, läßt sich oft nicht entscheiden. Allerdings ist die Michaelis-Konstante bei der unkompetitiven Hemmung meist doch reversibel erhöht, bei der cytotoxischen Substanz immer irreversibel. Schwierigkeiten in der Einteilung bestehen also auch hier. Nach praktischen Gesichtspunkten teilt man besonders in der Klinik die Cytostatica folgendermaßen ein:

1. Alkylantien
2. Antimetabolite des Nukleinsäurestoffwechsels
3. Alkaloide und pflanzliche Cytostatica
4. Nicht klassifizierte Verbindungen

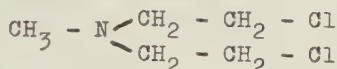
Diese Einteilung ist aber auch nicht ideal, wie die Feststellung zeigt, daß auf der einen Seite chemische Gesichtspunkte (Alkylantien), auf der anderen Seite biologische Phänomene eine Rolle spielen (Antibiotika).

Im folgenden soll auf die Wirkungsweise der einzelnen Gruppen kurz eingegangen werden. Auf die klinische Bedeutung der einzelnen Stoffe wurde nicht eingegangen. Die Literaturangaben sind gerade in diesem Punkt recht widersprechend, die Therapie mit Cytostatica verlangt außerdem Erfahrung, und schließlich sollte die Anwendung von Cytostatica dem Spezialisten vorbehalten bleiben (du Mesnil de Rochement).

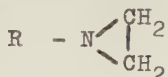
1. Alkylantien

Sie werden eingeteilt in 3 Gruppen:

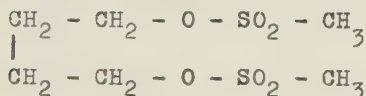
1. N-Iso-Derivate



2. Äthyleniminderivate



3. Sulfonsäureester



Der Name Alkylantien ist treffend, denn die "alkylating agents" übertragen Alkylreste auf funktionelle Gruppen: Sulfhydryl-, primäre und sekundäre Aminogruppen, Carboxylgruppen u.a. Die Alkylierung eines tertiären Amins führt zur Quaternisierung des N-Atoms. Je nach Sitz der funktionellen Gruppen, die alkyliert wurden, kommt es zur Schädigung von Struktureiweißkörpern, Enzymen und Nukleinsäuren. Die Alkylierung dieser spielt die Hauptrolle. Die Alkylierung bei polyvalenten Alkylantien führt zur Vernetzung der Makromoleküle und zu Chromosomenverklumpungen. Andererseits wird die Stelle der Nukleinsäure, an der alkyliert wurde, für die DNSase empfindlicher und leichter gespalten. Es treten dann Chromosomen- und Chromatidbrüche auf. Die veränderten DNS-Moleküle führen ihrerseits zu falscher RNS-Synthese, diese zur falschen Eiweißproduktion, wie dies in der Einleitung schon gesagt wurde. Es wird

damit auch gleichzeitig deutlich, daß die Alkylantien nicht nur ein Antikrebsmittelchen sind, sondern selbst Krebs verursachen können, eine Tatsache, die bei der Indikation bestimmt gelagerter Fälle streng zu bedenken ist. Die Therapie mit Alkylantien ist immer ein zweischneidiges Schwert (K. H. Bauer).

An Verbindungen der ersten Gruppe seien genannt:

Chlormethine (Mustagen, Nitrogen mustard),
Chlorambucil (Leukeran), Cyclophosphamid
(Endoxan), Trichlorethoxyphosphamid
(Mitarson).

Verbindungen der zweiten Gruppe:

Tretamin, Thiothepa, Azetepa, Tri-aethylen-melamin (TEM) und Triazequone (Trenimon).

Dritte Gruppe:

Busulfan (Myleran)

Trenimon ist insofern noch von Bedeutung, als es zwei Bedingungen, die ein selektiv wirkendes Cytostaticum erfüllen sollte, nämlich die des Angriffs auf eine besonders empfindsame Tumorstoffwechseleigenheit und die der stärkeren Aktivität im Tumorgewebe tatsächlich erfüllt. Punkt eins erreicht es durch eine Senkung des DPN-Spiegels, wodurch die aerobe Glykolyse des Tumors empfindlich gestört wird.

Zweitens entfaltet es bei saurem Milieu eine stärkere Aktivität: dieses ist in dem an Milchsäure reichen Tumorgewebe gegeben.

Noch ein Wort zu dem Begriff des Radiomimetikums. Nach einem Vorschlag von D u s t i n werden Verbindungen so genannt, die Ähnlichkeit mit der indirekten Wirkung

von Röntgenstrahlen haben, wie es für die alkylierenden Substanzen und ferner für Urethan zutrifft. Keine Radiomimetika sind Spindelgifte (Colchicin, Vinblastine, Podophylline), Antimetabolite und Antibiotica.

Die Ähnlichkeit beruht auf der Latenzzeit, die verstreicht, bis eine Schädigung an den Zellkernen auftritt, dann der Schädigung des Kernes selbst in Form der gehemmten und pathologischen Mitose, der Chromosomenbrüche, der mutagenen, cancerogenen und teratogenen Wirkung u.a. B a r t h und R i n g l e b betonen, daß diese Auswirkung jedoch nur äußerlich sei, da der Angriff beider Methoden ein völlig anderer sei. Der Schluß, Radiomimetica und ionisierende Strahlen wirkten gleich, weil einige Endprodukte gleich sind, sei falsch.

2. Antimetabolite des Nukleinsäurestoffwechsels:

Unter Antimetaboliten versteht man solche Cytostatica, die als Inhibitoren fungieren. Sie verdrängen das Substrat vom Bindungsort des Enzyms (kompetitive Hemmung), besetzen Wirkgruppen des Enzyms (unkompetitive Hemmung), oder hemmen nicht kompetitiv durch Reaktion mit Enzym + Substrat, dieses gewissermaßen an das Enzym fesselnd. Inhibitoren werden in der Medizin viel verwendet. Erinnert sei an das Atropin, die Cholinesterasehemmer, Dicumarine, auch die kompetitive Hemmung der p-Aminobenzoesäure durch Sulfonamide gehört hierher.

Aus der untenstehenden Zusammenstellung ist ersichtlich, daß sich die Antimetaboliten des Nukleinsäurestoffwechsels einteilen in solche, die die Basen und in solche, die die Folsäure und das Glutamin hemmen. Letztere inhibieren, pauschal gesagt, die de novo Synthese von Purin- und Pyrimidinbasen. Da diese bekanntlich unent-

behrlich für die Nukleinsäuresynthese sind, läßt sich leicht einsehen, daß bei einer Störung der Basensynthese konsequent eine solche der Nukleinsäuren nachfolgen muß. Die Pyrimidin- und Purin-Antagonisten hemmen entweder die Nukleinsäuresynthese, oder es kommt zur Produktion einer falschen Nukleinsäure. Hierbei wäre ebenfalls ein mutagener, teratogener und cancerogener Effekt zu erwägen. Da Uracil nur in RNS vorkommt, hemmen Uracil-Antagonisten die Messenger-RNS und die Transfer-RNS. Thymin ist nur in DNS enthalten, Thymin-Antagonisten hemmen also primär die DNS-Produktion, und erst auf dem Umweg über die verminderte DNS resultiert eine Verminderung der RNS.

Adenin-, Guanin- und Cytosin-Antagonisten hemmen die Synthese von beiden Nukleinsäuren. Der wesentliche Unterschied der Alkylantien und der Antimetaboliten besteht darin, daß die Alkylantien bereits gebildete DNS und Eiweißsubstanzen zerstören, während die Antimetaboliten vorwiegend die Synthese dieser Stoffe verhindern.

Im Anschluß an die Gruppierung der Antimetabolite wird noch ein kurzes Schema gegeben, aus dem der Angriff der einzelnen Stoffe leicht ersichtlich ist.

1. Antipurine und Antipyrimidine

Antipyrimidine: 5-Fluoro-uracil
andere Halogen-uracile
4-Azauracil

Antipurine: 6-Mercaptopurin (Purinethol)

2. Antagonisten des Glutamins und der Folsäure

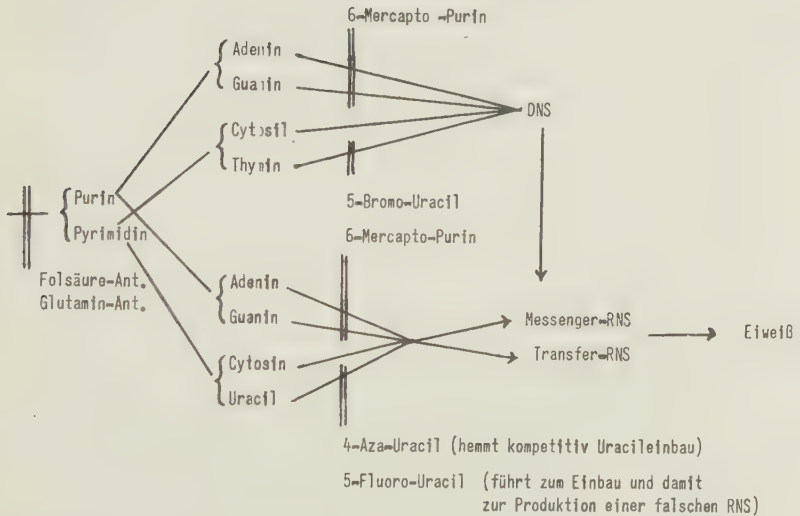
Folsäure: Aminopterin

Methotrexate (Amethopterin)

Glutamin: Azaserin (abgewandeltes Serin)

DON (abgewandeltes Norleuzin)

Diese beiden Glu-Antagonisten gehören eigentlich zu den Antibiotica. Ihre Wirkungsweise und ihre leichte Synthese rechtfertigen ein Einordnen bei den Antimetaboliten.



3. Antibiotica:

Antibiotica sind Chemotherapeutica, die von Mikroorganismen produziert werden, jedoch als Carcinostatica in der Klinik nur selten verwandt werden. Azaserin und DON wurden schon bei den Antimetaboliten erwähnt. Als zwei in der Klinik angewandte Verbindungen seien das Actinomycin D und das Mitomycin C genannt. Actinomycin D hemmt auf eine noch nicht genau bekannte Weise die Synthese von RNS. Mitomycin zerstört eine als Inhibitor-RNS benannte Nucleinsäure, wodurch eine DNSase entkoppelt und DNS abgebaut werden soll.

4. Alkaloide und pflanzliche Cytostatica seien nur dem Namen nach genannt. Diese Substanzen wirken als Spindelgifte

Vinca-Alkaloide

Vinca-Leukoblastine (Velbe)

Vincristine (Onkovin)

Podophylline

SP-G

SP-I

Colcemid

5. Nicht klassifizierte Verbindungen:

Das Carcinolyticum, mit dem wir gearbeitet haben, gehört in diese Gruppe. Es handelt sich um Ro-4 6467, das jetzt unter der Firmenbezeichnung Natulan im Handel erschienen ist. Es wirkt wie die Lost-Derivate alkylierend und außerdem, wie später gezeigt werden wird, oxydierend. Damit muß es in die Verbindungen der cytotoxischen Verbindungen eingereiht werden.

Zu den Antikrebsmitteln gehören im weiteren Sinne bestimmte Hormone durch Änderung des Terrains (B o c k) und Stoffwechselgifte. Die radioaktiven Stoffe bezeichnen wir nicht als Cytostatica im eigentlichen Sinne.

Kombinationstherapie

=====

Operation und Strahlenbehandlung als ausgesprochene Lokalbehandlungsverfahren haben weitgehend übereinstimmende Indikationsgebiete (du Mesnil de Rochement). Über die Kombination dieser beiden Verfahren bzw. die Reihenfolge oder alleinige Anwendung verweisen wir auf du Mesnil de Rochement und Barth und Ringleb. Wie steht es nun mit der Kombination eines dieser beiden Verfahren mit Cytostatica? Wie autopsische Untersuchungen postoperativ verstorbener Krebskranker von Kallenbach (zitiert nach Gregl und Fichtner) ergeben, hat trotz vermeintlicher Radikaloperation ein Drittel aller Fälle zurückgebliebene lokale oder bereits Fernmetastasen. Bei Strahlenbehandelten dürften sich ähnliche Verhältnisse ergeben. Der Wunsch der Chirurgen und Strahlentherapeuten, diese Metastasen durch Chemotherapie zu vernichten, ist verständlicherweise groß. Wird einer an sich angebrachten lokalen Strahlenbehandlung bei noch nicht nachweisbaren metastasierten Geschwülsten eine cytostatische Behandlung vorausgeschickt, so geschieht dies meist unter der Vorstellung, kleinste Absiedlungen könnten doch schon vorhanden sein, die für das Leben des Trägers als zunächst gefährlicher anzusehen sind als der Primärtumor (Barth und Ringleb). Wird die Chemotherapie der Bestrahlung klinisch noch lokalisiert scheiner der Geschwülste angeschlossen, geschieht dies im allgemeinen in ähnlicher prophylaktischer Absicht. Während in der Anwendung der Operation und/oder der Bestrahlung relativ einheitliche Meinung herrscht, kann dies von dem kombinierten Einsatz eines der beiden Verfahren

mit Cytostatica nicht behauptet werden. Gänzlich widersprechende Meinungen offenbaren sich bei der zeitlichen Verteilung der Therapeutika. Druckrey und Mitarbeiter haben in Tierversuchen am Yoshida-, Jensen- und Walker-Impftumor eine kombinierte chirurgisch-cytostatische Therapie angewandt und festgestellt, daß bei alleiniger chirurgischer Behandlung in 70 % nach 3 Wochen Rezidive und Metastasen auftraten und die Tiere verstarben. Gaben sie jedoch von der Operation vier Tage lang N-Oxyd-Lost, so konnten alle Tiere geheilt werden.

Dumessnil de Rochement ist der Ansicht, daß Cytostatica erst dann in ihr Recht treten, wenn bereits eine Generalisierungstendenz oder Metastasierung vorhanden ist, keineswegs aber den anderen Verfahren vorangestellt werden darf. Er weist in dieser Arbeit darauf hin, daß Cytostatica deshalb nur in die Hand des Spezialisten gehören, insbesondere in die Hand des Strahlentherapeuten und fordert, daß Spezialkliniken für Krebskranke geschaffen werden sollten.

R. Schneider prüfte an Albinoratten eines Inzuchtstammes mit Impftumoren die Wirkung auf Knochenmark und Milz sowie die Heilungsquoten nach Strahlenbehandlung und Chemotherapie - einzeln und kombiniert. Unter den Kombinationsmethoden wiesen die mit vorangegangener lokaler Strahlenbehandlung unter Nahstrahlbedingungen und nachfolgender fraktionierter Chemotherapie mit kleinen Tagesdosen etwas bessere Ergebnisse auf als alle anderen Behandlungsarten. Thomas schlägt ebenfalls erst eine Röntgentherapie und eine anschließende Cytostaticagabe vor. Seine Ansicht basiert auf der Tatsache, daß ein notwendiger Sauerstoffgehalt (O_2 Verminderung schwächt die Strahlendosis ab) und eine genügende Sauerstoffversorgung des durchstrahlten Tumors notwendig sind, um einen therapeutischen Effekt zu erzielen. Bei Gabe von Cytostatica und anschließender Bestrahlung sei dieser Effekt hinfällig. Außerdem

sei es eine empirische Tatsache, daß die vorgeschlagene Reihenfolge die günstigere sei.

K l v a Ň a , der die Kombinationstherapie nur bei Systemerkrankungen oder Metastasierungen anwandte, hält dagegen die gleichzeitige Verabreichung von Strahlen und einer einmaligen massierten Dosis Cytostaticum für besser, und zwar deshalb, weil er meint, durch eine vorangehende Bestrahlung und die dadurch entstehende Fibrose sei bei später folgender Chemotherapie die Konzentration an Cytostatica im Tumorgewebe nicht mehr zu erreichen.

K i n g s l e y P i l l e r s behandelte Lungencarcinom mit simultaner Kombinationstherapie.

G r e g l und F i c h t n e r vertreten auch den Standpunkt der simultanen Kombinationstherapie. Auch S c h w e n k e n b e c h e r ist der Meinung, daß simultan, eventuell erst Strahlen und dann Cytostatica, aber keineswegs Cytostatica zuerst angewandt werden sollten. G i l l Y G i l l therapierte mit gutem Erfolg ebenfalls gleichzeitig.

H e i l m e y e r therapierte den generalisierten M. Hodgkin bei zumutbarem Allgemeinzustand gleichzeitig und erhielt signifikant längere Überlebenszeiten.

G e r h a r t z und A l g e r s t ä d t lehnen eine simultane Kombinationstherapie ab. Wenige Autoren sprechen sich für eine zuerst zu verabreichende Cytostaticagabe aus, darunter S c h e r e r . Die alleinige Anwendung von Cytostatica wird allgemein nur bei akuter Leukämie vorgeschlagen und als Palliativmaßnahme bei Patienten, die eine kombinierte Therapie nicht durchstehen würden. Eine Ganzkörperbestrahlung

als Äquivalent zur Chemotherapie wird von Du Mesnil de Rochement und R. Schneider abgelehnt, weil sie der grundlegenden Forderung der Strahlentherapeuten nach "Kleinraum-Bestrahlung" widerspricht.

Was hat nun aber die einzelnen Autoren veranlaßt, kombiniert zu behandeln? Thomas und Garrattini versuchen einen Vergleich mit der Bakteriostase. Gibt man Bakterien ein Antibiotikum, so wird eine bestimmte Anzahl dieser getötet. Bei Hinzufügung eines weiteren Antibiotikums wird die Population nochmals vermindert und bei Zugabe eines dritten eventuell völlig vernichtet. Ein ähnliches Geschehen gelte bei der Krebsvernichtung. K.H. Bauer, der 1948 für die Kombinationstherapie den Begriff Synkarzinokolyse vorgeschlagen hat, ist ähnlicher Ansicht und meint, in Analogie zum plurikausalen Geschehen bei der Krebsentstehung müsse man bisweilen eine "polypragmatische" Therapie anwenden. Eine in der Klinik oft festgestellte Tatsache ist die, daß Patienten anfänglich auf ein Chemotherapeutikum oder auf Bestrahlung gut ansprechen, nach einiger Zeit plötzlich jedoch nicht mehr. Man hat das Phänomen treffend als Chemo-Resistenz bezeichnet. Eine solche Chemo-Resistenz gegenüber verschiedenen Substanzen ist schon an vielen Beispielen bekannt geworden und ist in ihrem Wirkungsmechanismus zum Teil aufgeklärt worden. Die Resistenzentwicklung (sekundäre Resistenz) bzw. die natürliche Resistenz (primäre Resistenz) beruhen darauf, daß entweder eine kleine Minderzahl von Zellen über ein das Medikament störendes Enzym verfügt und sich dann vermehrt, bis die ganze Population aus solchen Zellen besteht bzw. daß alle Zellen

das Enzym bereits besitzen. Durch entsprechend geeignete Kombinationen könnte man das Auftreten einer Chemo-Resistenz sicherlich hinauszögern (M e y - t h a l e r). Oft vertreten wird auch die Ansicht, simultane Kombinationstherapie erhöhe nicht nur die Überlebenszeit, sondern habe auch additive oder gar potenzierende Wirkung. Was versteht man darunter? Ein Additionseffekt liegt dann vor, wenn beispielsweise die gleichzeitige Gabe zweier Chemotherapeutika in der Menge gegeben wird, die jeweils ihrer CD_{40} entsprechen und die dann zu einem 80%igen Erfolg führen, aber nicht, wie S c h u b e r t meint, der eine 50%ige Heilung fordert, wenn er bei beiden Medikamenten die CD_{50} einfach halbiert und diese Dosen dann verabreicht. Die Hälfte der CD_{50} ist aber nicht notwendigerweise auch ihre CD_{25} . Sie ist es nur dann, wenn die Dosis-Effekt-Kurve eine lineare Steigung hat. Medikamente dieser Art sind wohl sehr selten. Nach D r u c k r e y zeigen die Prozentsätze der geheilten Tiere im Wahrscheinlichkeitsnetz eine lineare Abhängigkeit vom log der Dosis (einmalig intravenös). Eine potenzierende Wirkung liegt dann vor, wenn der Therapieerfolg in unserem obigen Beispiel 80 % übersteigt.

Unsere Tiere erhielten das Cytostaticum nach drei verschiedenen zeitlichen Dispositionen. Wir haben zum einen eine simultane Kombinationstherapie angewandt, wobei wir sowohl die Strahlendosen als auch das Cytostaticum (Ro-4 6467) fraktioniert verabreichten. Zum anderen versuchten wir eine einmalige Cytostaticastherapie mit anschließender fraktionierter Bestrahlung und schließlich eine Cytostaticumintervallbehandlung, wobei während der Pausen bestrahlt wurde.

Das Cytostaticum Ro-4 6467 = Natulan

=====

Da es sich bei Natulan um ein neues Cytostaticum handelt, über das bis jetzt sehr wenig Literaturangaben vorliegen, da es erst vor kurzem in den Handel gebracht wurde, stellen wir das, was über Synthese, Wirkungsweise und Klinik bis heute veröffentlicht wurde, kurz zusammen.

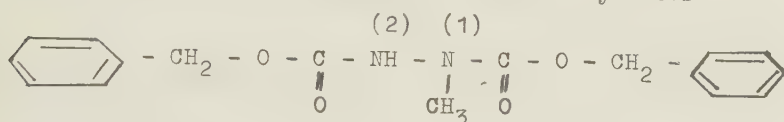
Ro-4 6467 wurde auf folgende Weise synthetisiert
=====

Methylhydrazin wird in 1,2 Stellung mit Chlorkohlensäurebenzylester geschützt. Die entstandene Verbindung 1 Methyl - 1,2 bis (benzyloxycarbonyl) hydrazin reagiert



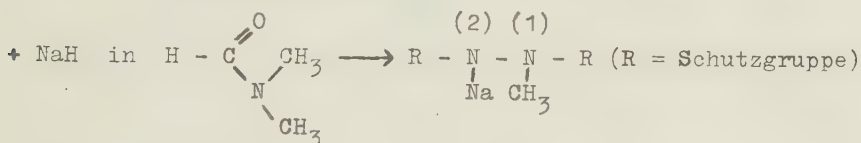
Methylhydrazin

Chlorkohlensäurebenzylester

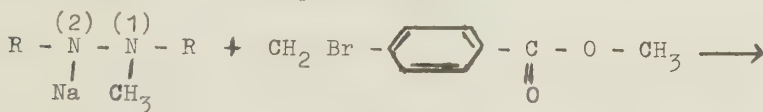


1 Methyl - 1,2 bis (benzyloxycarbonyl) hydrazin

mit Natriumhydrid, das in Dimethylformamid gelöst ist, zu dem Natriumsalz des geschützten Methylhydrazins. In einer Alkylierungsreaktion mit Methyl-p-bromomethylbenzoat wird eine p-Methyl-methylbenzoatgruppe in 2-Stellung unter Abspaltung von NaBr eingeführt.



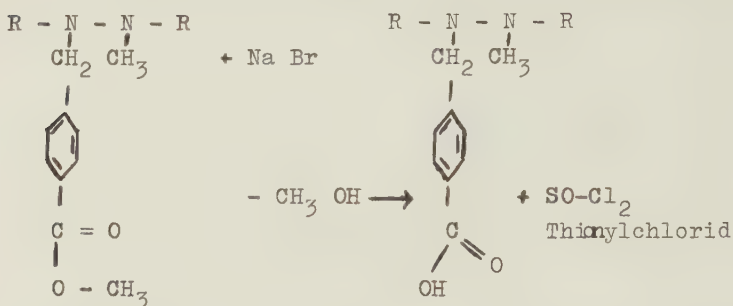
Natriumhydrid Dimethylformamid



Methyl - p - bromomethylbenzoat

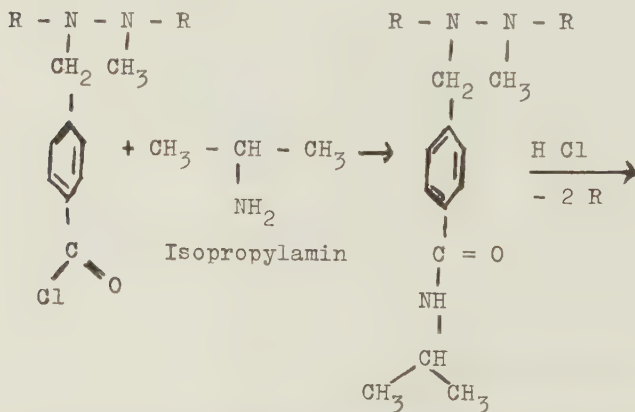
Entstanden ist 1 Methyl-2p(methoxycarbonyl)-benzyl-1,2 bis(benzyloxycarbonyl)hydrazin. Der Methylester wird

verseift und die Carboxylgruppe des 1Methyl-2p(carboxybenzyl)-1,2 bis(benzyloxycarbonyl)hydrazin mit Thionylchlorid zur reaktionsfähigen Säurechloridgruppe umgebaut.



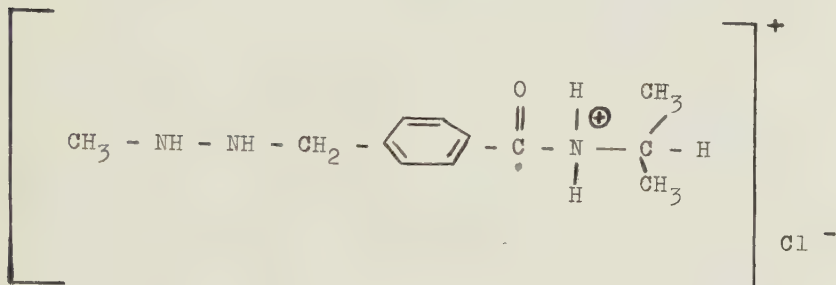
1 Methyl-2p(methoxycarbonyl)-benzyl- 1,2 bis (benzyloxy-carbonyl)hydrazin

1 Methyl-2p(carboxybenzyl)- 1,2 bis (benzyloxy-carbonyl)hydrazin



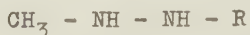
Jetzt kann Isopropylamin an seiner Aminogruppe mit dem Säurechlorid reagieren, indem das Wasserstoffatom der Aminogruppe gegen Chlor substituiert wird. Entstanden ist die Bis-(benzyloxycarbonyl)-Verbindung von Ro-4 6467.

Durch HCl Zufuhr werden die Schutzgruppen entfernt, und es entsteht das Chlorsalz von 1 Methyl-2p-(isopropylcarbonyl)-benzyl-hydrazin.



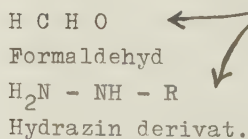
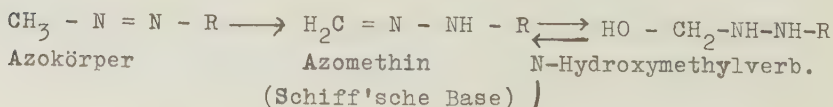
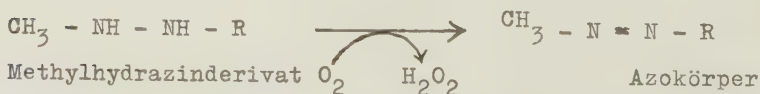
Wirkungsmechanismus von Ro-4 6467

Bei Natulan handelt es sich um ein neuartiges Cytostaticum mit der allgemeinen Formel:



Es gehört also in die Reihe der Methylhydrazine. Die Gruppierung $\text{NH} - \text{NH} - \text{CH}_3$ (B o l l a g) muß vorhanden sein, um einen cytostatischen Effekt zu erzeugen. Der Bau des Radikals dagegen bestimmt über die unterschiedliche Wirksamkeit und über die Toxizität. B o l l a g u.a. prüften Methylhydrazine mit verschiedenen Resten. Als am besten wirksam erwies sich 1 Methyl-2p-(isopropylcarbamy)benzylhydrazin (Ro-4 6467).

Über den biochemischen Wirkungsmechanismus referieren W e i t z e l und Mitarbeiter. Methylhydrazinverbindungen autoxydieren bei Anwesenheit von O_2 leicht unter Bildung von Hydrogenperoxyd. Das prim. Oxydationsprodukt, ein Azokörper isomerisiert zu dem Hydrazon Azomethin, das im Gleichgewicht mit der hydratisierten Form steht. Diese hydratisierte Form stellt eine N-Hydroxymethylverbindung dar und spaltet nach W e i t z e l s Untersuchungen leicht Formaldehyd ab.



Als cytostatischen Effekt bezeichnet Weitzel die Bildung von H_2O_2 . Dieses entspricht in seiner cytostatischen Wirkung derjenigen von ionisierenden Strahlen. Die Wirkung kann somit als radiomimetischer Effekt bezeichnet werden. Den zweiten cytostatischen Effekt sieht er in der Aminomethylierung durch die Azoverbindung, des Azomethins und der hydratisierten Form derselben. Die Aminomethylierung stellt einen Sonderfall der Alkylierung dar, unter der man die Quaternisierung des Stickstoffatoms in den Nukleinsäuren durch Verknüpfung mit dem Alkylrest des Cytostaticums versteht. Die Nucleinsäuren werden dabei funktionell geschädigt. Schließlich wirkt der von der Hydroxymethylverbindung abgespaltete Formaldehyd ebenfalls cytostatisch.

R u t i s h a u s e r und B o l l a g untersuchten das Verhalten von Tumorzellen nach Gabe von Methylhydrazinderivaten. Ihre cytologischen Versuche am Ehrlich-Aszites-Ca der Maus dienten der Frage, wie sich der Mitoseindex, d.h. das Verhältnis von Zellen mit Mitose zu 100 ausgezählten Zellen nach Cytostaticagabe ändert. Außerdem wurde untersucht, ob eine Verschiebung in den einzelnen Phasen der Mitose erfolgt und schließlich, ob sich irgendwelche morphologischen Veränderungen an den Chromosomen abspielen.

Zur besseren Übersicht sei die Tabelle von R u t i s h a u s e r
und B o l l a g wiedergegeben

	Stunden nach Injektion	Mitose- index in %	Phasenverteilung in %			
			Prophase	Metaphase	Ana-, Telophasen	
Kontrollen	8	9	53	38	9	
	24	8,4	53	41	6	
	48	5,3	62,3	33,9	3,8	
	72	6,4	55,4	30,8	13,8	
						Chromatidbrüche in den Metaphasen- zellen in %
200 µg/kg MBH intraperitoneal	8	0,6	28	58	14	0
	24	5,4	50	41	9	3,3
	48	3,4	28	62	10	28
	72	5,5	29,1	52,7	18,2	29

MBH = 1 Methyl - 2 benzyl-hydrazin-phosphat

Der Tabelle ist zu entnehmen, daß der Mitoseindex gegenüber den Kontrollen deutlich erniedrigt wird. Er sinkt etwa auf ein Zehntel ab. Auch läßt sich feststellen, daß die prozentuale Häufigkeit der Prophasen bei den mit MBH behandelten Tieren abnimmt, während die Verhältnisse in den Meta-, Ana- und Telophasen recht ähnlich sind. Es läßt sich eine leichte Verschiebung zugunsten der Metaphasen feststellen. Wie in der letzten Vertikalen angegeben ist, treten nach MBH-Therapie Chromatidbrüche auf. Bei 400 mg/kg zählten R u t i s h a u s e r und B o l l a g nach 24 h sogar 280 Chromatidbrüche pro 100 ausgezählten Zellen in der Metaphase. Die beiden Autoren weisen ausdrücklich darauf hin, daß nur Chromatidbrüche und keine Chromosomenbrüche auftreten.

B e r n e i s , K o f f l e r und B o l l a g versuchten Einblick in den Wirkungsmechanismus von Methylhydrazinderivaten zu erhalten, indem sie den Viskositätsabfall von DNS, d.h. den Abbau der DNS-Moleküle in Bruchstücke von niederem Molekulargewicht in wässriger Lösung prüften. Gibt man einer stabilisierten, wässrigen DNS-Lösung unter aeroben Bedingungen Ro-4 6467 zu, so erfolgt ein Viskositätsabfall der DNS-Lösung, der der Zunahme der Lösung an Wasserstoffperoxyd etwa proportional ist. Läßt man jedoch den Versuch unter anaeroben Bedingungen in Stickstoffmilieu ablaufen oder fügt man unter aeroben Bedingungen Katalase oder Peroxydase zu, so läßt sich ein Viskositätsabfall nicht oder jedenfalls nur äußerst schwach nachweisen. Die Untersucher kommen also zu dem Ergebnis, daß der cytostatische Effekt von Methylhydrazinderivaten eine Funktion der Bildung von Wasserstoffperoxyd sei, ohne jedoch zu behaupten, daß dies der einzig mögliche Mechanismus sei. Von H_2O_2 ist bekannt, daß es über

OH-Radikale auf DNS einwirkt. Es schädigt die Zelle auf die gleiche Weise wie die indirekte Wirkung von Röntgenstrahlen.

Ro-4 6467 in der Klinik

Ro-4 6467 wurde bereits in der Klinik bei Patienten mit "malignem Lymphom" angewendet. M a t h é berichtet über 22 Fälle mit Morbus Paltauf-Sternberg, bei denen er in 31,8 % (7) fast völlige, in 36,4 % (8) unvollständige Remissionen erzielte. 31,8 % (7) des Krankengutes sprach nicht oder nur schlecht auf die Therapie an. Bemerkenswert ist, daß die Patienten im fortgeschrittenen Stadium (Zahl war nicht angegeben) schon zuvor behandelt waren. Im Laufe dieser Therapie, die in Röntgenstrahlen, Lost-Derivaten und Vinblastine bestand, wurden die Patienten resistent, zeigten jedoch nach Ro-4 6467 die o.a. Besserung. In einem Gegenversuch mit Vinblastine erzielte er bei 66 Pat. in 27,3 % fast völlige, in 31,8 % unvollständige Remissionen, also ein deutlich schlechteres Ergebnis. Dagegen berichtet er über geringen Erfolg bei allen Formen der Leukose, der "malignen Lymphome", den Morbus Hodgkin ausgenommen. Geringe Ansprechbarkeit zeigte auch das Myelom.

D' A l e s s a n d r i behandelte 17 Patienten mit malignem Lymphom (14 Hodgkin-Fälle, 1 Lymphosarkom, 1 chronische Lymphadenose, 1 Fall mit großfollikulärem Lymphoblastom) mit Ro-4 6467 und erzielte in 16 Fällen Remissionen. F a l k s o n und J a k o b s bezeichnen Ro-4 6467 als "Radiosensitizer" bei malignem Mesotheliom und Melanom. B a n e hält den Begriff "Radiosensitizer" bei Stoffen, die selbst cytostatisch wirken, für irreführend. Sensitizer sind nach B a n e nur solche, die - allein gegeben - erfolglos wären, aber in Kombination mit Röntgenstrahlen deren Wirkung erhöhen, wie z.B. O₂ und Vitamin K. Da Natulan im Stoff-

wechsel auch oxydierend wirkt, wäre eine Sensitizer-Wirkung außer der cytostatischen Wirkung ebenfalls denkbar.

Untersuchungen über den Wert von Natulan in Kombination mit Röntgenstrahlen bei Bronchial-Carcinom sind bisher ermutigend verlaufen.

Auch B r u l é sieht Erfolge bei der Behandlung des Bronchial-Carcinoms mit Natulan.

Walker-Carcinosarkom und Ehrlich-Carcinom

=====

Wir haben unsere Versuche mit den Ratten am Walker-Carcinosarkom durchgeführt. Hierbei handelt es sich um einen Impftumor, der 1928 entdeckt wurde.

W a l k e r fand an der Ratte 315 ein Carcinom an der Brustdrüse, das sich der Lokalisation nach wahrscheinlich vom Brustdrüsenparenchym ableitete. Er konnte den Tumor erfolgreich transplantieren. Der Tumor zeigt lokale Wachstumstendenzen, metastasiert in die regionalen Lymphknoten und in die Lunge. Die Transplantation gelingt sowohl subkutan als auch intraperitoneal. Eine Transplantation nach Filtration verläuft, da es sich nicht um einen durch ein Virus induzierten Tumor handelt, negativ. Eine Übertragung auf Gewebekultur und Hühnerembryo ist möglich. Die Angehrate beträgt nach J u n k m a n n bei subkutaner Implantation 64,7 %, das heißt mehr als ein Drittel sind negativ. D u n h a m - S t e w a r t registrierten eine Angehrate zwischen 80 und 100 %. Bei S c h n e i d e r betrug die Impfausbeute 86,5 %. Bei unseren Versuchen war die Angehrate ebenso hoch. Bei Impftumoren muß mit Spontanregression gerechnet werden. Nach D u n h a m - S t e w a r t ist eine Spontanregression beim Walker-Carcinosarkom sehr selten, kann also vernachlässigt werden. Auch D o m a g k weist auf eine Spontanregression hin, ohne jedoch eine Zahlenangabe zu geben. Bei 58 Kontrolltieren hatten wir drei Heilungen zu verzeichnen, das heißt 5 % der Tiere zeigten Spontanheilung. Diese 5 % müssen bei behandelten Tieren miteinberechnet werden, da ja die Entscheidung, ob es sich um einen Therapieerfolg handelt oder nicht, später nicht mehr möglich ist.

Ein Wort zur Terminologie. In der Literatur werden die Begriffe Walker-Carcinom, Walker-Sarkom und Walker-Carcino-Sarkom bisweilen synonym gebraucht, bisweilen wird aber auch zwischen dem Walker-Carcinom einerseits und dem Walker-Sarkom andererseits unterschieden (J a f f é). In der Tat handelt es sich bei allen drei Begriffen um den gleichen Tumor.

Als Carcino-Sarkom müssen solche Tumoren angesehen werden, bei denen entweder ein Tumor der Epithelreihe und ein solcher der Bindegewebsreihe gleichzeitig entstehen, oder bei denen gewissermaßen induziert durch ein entstandenes Carcinom ein Sarkom im Stroma des Carcinoms entsteht. Das Einwachsen eines Carcinoms in ein Sarkom oder umgekehrt, also die Kollision zweier primär getrennter Tumoren, darf nicht als Carcino-Sarkom bezeichnet werden. Man spricht hier besser von Kollisions-Tumor (W i l l i s). Beim Walker-Carcino-Sarkom handelt es sich nun um eine Besonderheit. Ursprünglich wurde W a l k e r s Ratte 315 als Adenocarcinom angesehen. Nach mehreren Transplantationen wandelte sich das Bild, und es entstand ein Tumor, der einem Rundzellen-Sarkom ähnlich sah. Und ein Rundzellensarkom ist nach F i s c h e r nicht mit Sicherheit von einem Kleinzellen-Carcinom zu unterscheiden. Von den Walker-Carcinom-Zellen ist L e w i s geneigt anzunehmen, daß sie doch Ähnlichkeiten mit einem Sarkom hätten. Um solchen Schwierigkeiten aus dem Wege zu gehen, halten wir es für angebracht, das Walker-Carcinom, auch wenn es der o.a. Definition nicht entspricht, als Carcino-Sarkom zu bezeichnen, da es sich eben schwierig zu einem der beiden Tumor-Klassen alleine zuordnen läßt und histologische Kennzeichen von beiden aufweist. Abgesehen von den oben genannten Gründen wird "Walkers-rat-tumor" in der

systematischen Katalogisierung aller Impftumoren ebenfalls als Carcino-Sarkom bezeichnet. Die Latenzzeit der Tumorentwicklung beträgt nach D u n h a m - S t e w a r t 2 - 10 Tage. Wir konnten den Tumor gewöhnlich am 3. Tag tasten und begannen die Therapie am 5. Tag bei Kirschgröße des Tumors. Unbehandelte Tiere überleben nach D u n h a m - S t e w a r t zwischen 14 und 70 Tagen. Wir verzeichneten eine Überlebenszeit zwischen 11 und 42 Tagen.

Da wir auch Untersuchungen mit Ehrlich's solidem Carcinom anstellten, sei dieser Tumor kurz erwähnt. Es handelt sich um einen Impftumor, der auf ein Adenocarcinom der Brustdrüse der Maus von 1896 zurückgeht (B a y r e u t h e r). Die Angehrate beträgt 100 %, die Latenzzeit 4 - 6 Tage. Unbehandelte Tiere sterben nach 14 - 28 Tagen.

Problemstellung

=====

Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es, ein neues Cytostaticum der Methylhydrazinreihe auf seine Wirksamkeit an Albinoratten mit Walker-Carcinosarkom zu prüfen.

Erstens wird untersucht, ob die alleinige Cytostaticamedikation oder die Cytostaticamedikation in Kombination mit der Röntgenbestrahlung bessere Ergebnisse bringt in Gestalt der Überlebenszeitverlängerung, Heilung und Hemmung des Tumorwachstums, oder ob die Röntgentherapie allein ebensoviel leistet. Die Cytostaticamedikation allein erfolgte in Form der sogenannten konventionellen Therapie, das heißt in täglichen Einzeldosen. Die Kombinationstherapie bestand a) in gleichzeitiger Kurzzeitbestrahlung + konventioneller Cytostaticatherapie und b) in einer Intervalltherapie bzw. einmaliger massierter Dosis Cytostaticum in Kombination mit einzeitiger bzw. zweizeitiger fraktionierter Kurzzeitbestrahlung. Die Bestrahlung allein erfolgte als fraktion. Kurzzeitbestrahlung.

Zweitens wird die Fragestellung erweitert durch die Prüfung, ob eine Röntgeneinzeitbestrahlung mit sofort anschließender massierter Cytostaticadosierung sich günstiger erweist als eine auf massierte Cytostaticagabe sofort folgende Einzeitbestrahlung.

Methodik
=====

Die Versuche wurden an insgesamt 263 Albinoratten eines Inzuchtstammes durchgeführt. Es handelte sich um männliche Tiere mit einem durchschnittlichen Gewicht von 100 g. Außerdem verwendeten wir 50 Mäuse eines Inzuchtstammes. In einem Käfig waren jeweils 5 Tiere untergebracht, sie erhielten ein standartisiertes Preßfutter.

Als Impftumor diente bei der Ratte das Walker-Carcino-Sarkom. Bei den Mäusen verwendeten wir das solide Ehrlich-Carcinom. Bei den Ratten benutzten wir Aszites oder Tumor-Homogenisat, das dadurch gewonnen wurde, daß der Spendertumor freipräpariert, von Faszie und Nekrosen - soweit vorhanden - grob gereinigt, mittels Embryonenquetsche zerkleinert und mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt wurde. Bei den Mäusen wurde nur Tumor-Homogenisat verwendet. Wir verwerteten die von J u n k m a n n gemachte Beobachtung, daß nämlich der Prozentsatz der Impfmisserfolge bei Verwendung infizierter Impftumoren größer ist als bei Verwendung sterilen Impfmateri als und setzten deshalb trotz der sterilen Kautelen Supramycin zu. Das Tumor-Homogenisat oder der Aszites wurde den Versuchstieren subkutan in den rechten Oberschenkel injiziert. Injiziert wurden jeweils 2 ml.

Wir begannen unsere Therapie immer erst dann, wenn der Tumor sich bereits etabliert hatte. Wir sind mit G a r a t t i n i der Meinung, daß ein Tumor, der noch nicht an das Gefäßsystem angeschlossen ist, viel leichter verletzbar ist als ein Tumor, der bereits Pu3 gefaßt hat. Heilungsergebnisse bei dieser sogenannten Simultantherapie sind nur mit äußersten Vorbehalten verwertbar.

Die Meinung der Vertreter der Soforttherapie, es handle sich bei dieser Behandlungsweise um etwas Ähnliches wie bei der Metastasierung (z.B. E u l e r), wird von G a r a t t i n i dahingehend beantwortet, daß der Vergleich deswegen hinke, weil die metastasierenden Zellen von einem bereits etablierten Tumor stammten. Nach einem Intervall von fünf Tagen war der Tumor etwa kirschgroß, so daß mit der Therapie begonnen werden konnte.

Wir haben die Tiere in mehrere Reihen eingeteilt (Reihe A - Reihe X). Reihe A erhielt keine Behandlung. Reihen B, C und D wurden cytostatisch behandelt. Als Cytostaticum verwendeten wir Ro-4 6467, das als Trockensubstanz in Aquabidest aufgelöst und in entsprechender Verdünnung intraperitoneal injiziert wurde. Die Therapie begann jeweils am 5. Tag post implantationem. Die Dosishöhen und die Anzahl der täglichen Injektionen sind den Tabellen zu den einzelnen Versuchsreihen zu entnehmen.

Reihen E und F erhielten eine fraktionierte Kurzzeitbestrahlung mit einer Gesamtdosis von 6 000 R bzw. 4 000 R. Die Gesamtdosis wurde in eine Bestrahlungsreihe auf tägliche Einzeldosen von 600 R (10 x) bzw. 500 R (8 x) aufgeteilt. Die ebenfalls am 5. Tag post implantationem begonnene Bestrahlung erfolgte abwechselnd von ventral und dorsal. Wir verabreichten die Strahlendosen unter Nahstrahlbedingungen bei einer Spannung von 85 kV, einer Röntgenleistung von 935 R/min. Wir benutzten einen Aluminiumfilter mit der Halbwertschicht 1,25 mm. Bei Tumorgrößen bis 2 cm Durchmesser verwendeten wir einen Bleiglastubus mit 3,5 cm Durchmesser, bei Tumoren über 2 cm einen solchen mit 5 cm. Die Tiere wurden vor der Bestrahlung kurz durch einen

Ätherrausch narkotisiert, um sie besser fixieren zu können. Der Tubus wurde unter Druck auf das den Tumor tragende Hinterbein und die Leistenregion gepreßt.

Reihen G, H, I wurden kombiniert behandelt, das heißt sie wurden wieder beginnend am 5. Tag sowohl cytostatisch als auch mit ionisierenden Strahlen nach der o. a. Art therapiert.

Bei den Reihen K, L, M und N wandten wir die von D r u c k r e y und Mitarbeiter inaugurierte massierte Dosierung oder Intervalltherapie an und kombinierten diese mit einer einmaligen oder zweimaligen fraktionierten Kurzzeitbestrahlung. Die einzelnen Dosierungen sind den Tabellen zu entnehmen. Bei diesen Serien wurden täglich die Tumorgößen verfolgt. Einzelheiten sind in der Legende zu den Reihen K, L, M und N beschrieben.

Die Überlebenszeiten der Tierreihen A bis N wurden bestimmt. Die Tiere, die drei Monate nach Therapieende noch lebten, wurden in Beziehung zur 5-Jahresheilungsquote als geheilt betrachtet. In der Tat war bei den meisten der als geheilt angesehenen Tiere der Tumor weitgehend geschwunden oder nicht mehr nachweisbar. Die Therapieerfolge sollen miteinander verglichen werden. Als Kriterium der besseren Therapie gelten eine signifikant höhere Heilungsquote und eine höhere Überlebenszeit.

Die Reihen O, P, Q, R und S (Ratten) und die Reihen T, U, V, W und X (Mäuse) wurden zu Gewichtsbestimmungen verwendet. Die Fragestellung war hier, ob ein Unterschied bei einzeitiger Kurzzeitbestrahlung und anschließender Chemotherapie als Stoß oder umgekehrt, also erst Cytostaticum und gleich anschließend Einzeitbestrahlung besteht. Die Methodik ist in der Legende zu den Reihen vermerkt. Die Ergebnisse sollen mit denjenigen verglichen werden, die nur einen cytostatischen Stoß und solchen, die nur eine einzeitige Kurzzeitbestrahlung erhielten.

Heilungen und Überlebenszeiten der Reihen A - N =====

213 Albinoratten eines Inzuchtstammes wurden als Versuchstiere gewählt, um ein Cytostaticum und Kombinationstherapie zu prüfen. Den Tieren wurde ein Impftumor, das Walker-Carcino-Sarkom subkutan in den rechten Oberschenkel injiziert. Die Tiere wurden unterschiedlich behandelt, wie den einzelnen Tellen zu entnehmen ist. Anhand der Überlebenszeiten und der Heilungen (=Überlebenszeit länger als 3 Monate) soll die beste Therapie bestimmt werden.

Reihe: A

Therapie: Kontrolltiere (keine Behandlung)

Zahl der Tiere: 65

Überlebenszeiten: zwischen 11 und 42 Tagen, nach Tumorimplantation

Heilungen: 3 bzw. Tumor nicht angegangen

Im einzelnen sind die Tiere an folgenden Tagen verstorben

Am 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 20. 21. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. Tag
4 1 5 3 6 3 4 5 3 2 2 1 2 3 1 2 6

Am 30. 32. 42. Tag

4 3 2 Zahl der verstorbenen Tiere

Reihe: B

Therapie: 10 mal 20 mg/kg Natulan (5. - 14. Tag)

Zahl der Tiere: 20

Überlebenszeiten: zwischen 14 und 44 Tagen

Heilungen: 0

Im einzelnen sind die Tiere an folgenden Tagen verstorben

Am 14. 19. 21. 22. 23. 24. 26. 31. 32. 34. 35. 40. 41. 44. Tag
1 1 2 2 1 1 2 1 2 1 2 1 1 2 Zahl der Tiere

Reihe: C

Therapie: 10 mal 40 mg/kg Natulan (5. - 14. Tag)

Zahl der Tiere: 10

Überlebenszeiten: zwischen 10 und 15 Tagen

Heilungen: 2 Tiere

Im einzelnen sind die Tiere an folgenden Tagen verstorben

Am 10. 11. 13. 14. 15. Tag nach Tumorimplantation

1 1 3 2 1 Zahl der Tiere

Reihe: D

Therapie: 8 mal 20 mg/kg Natulan (5. - 12. Tag)

Zahl der Tiere: 9

Überlebenszeiten: zwischen 10 und 27 Tagen

Heilungen: 0

Im einzelnen sind die Tiere an folgenden Tagen verstorben

Am 10. 11. 14. 17. 18. 20. 21. 25. 27. Tag

1 1 1 1 1 1 1 1 1 Zahl der Tiere

Reihe: E

Therapie: 8 mal 500 R unter Nahstrahlbedingungen (5. - 12. Tag)

Zahl der Tiere: 10

Überlebenszeiten: zwischen 15 und 45 Tagen

Heilungen: 0

Im einzelnen sind die Tiere an folgenden Tagen verstorben

Am 15. 16. 21. 22. 23. 25. 26. 45. Tag

1 1 1 1 2 1 2 1 Zahl der Tiere

Reihe: F

Therapie: 10 mal 600 R unter Nahstrahlbedingungen (5. - 14. Tag)

Zahl der Tiere: 30

Überlebenszeiten: zwischen 7 und 55 Tagen

Heilungen: 17 Tiere

Im einzelnen sind die Tiere an folgenden Tagen verstorben

Am 7. 15. 26. 28. 30. 43. 44. 45. 46. 48. 49. 50. 55. Tag

1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 Zahl der Tiere

Reihe: G

Therapie: 10 mal 600 R + 10 mal 20 mg/kg Natulan (5. - 14. Tag simultan)

Zahl der Tiere: 20

Überlebenszeiten: zwischen 15 und 44 Tagen

Heilungen: 10

Im einzelnen sind die Tiere an folgenden Tagen verstorben

Am 15. 16. 19. 21. 25. 32. 36. 37. 41. 44. Tag

1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 Zahl der Tiere

Reihe: H

Therapie: 10 mal 600 R + 10 mal 40 mg/kg Natulan (5. - 14. Tag simultan)

Zahl der Tiere: 20

Überlebenszeiten: zwischen 3 und 16 Tagen

Heilungen: 7

Im einzelnen sind die Tiere an folgenden Tagen verstorben

Am 3. 7. 12. 13. 14. 15. 16. Tag

1 1 2 2 3 1 3 Zahl der Tiere

Reihe: I

Therapie: 8 mal 500 R + 8 mal 20 mg/kg Natulan (5. - 12. Tag simultan)

Zahl der Tiere: 9

Überlebenszeiten: zwischen 12 und 39 Tagen

Heilungen: 0

Im einzelnen sind die Tiere an folgenden Tagen verstorben

Am 12. 14. 17. 30. 33. 35. 39. Tag

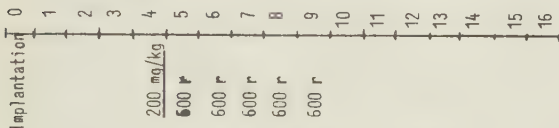
2 1 2 1 1 1 1 Zahl der Tiere

Bei den Reihen K, L, M, N wurden außer wie bisher den Überlebenszeiten und Heilungen die Tumorgößen in cm mit einer Schublehre gemessen. Die Werte der Tumorgößen der einzelnen Ratten sind mit Tagesangabe aus den ersten fünf Reihen der Tabellen zu entnehmen (Seiten 43 und 44)

Die Summen sind in den horizontalen Reihen darunter eingetragen. Die letzte Reihe gibt den Mittelwert der Tumorgößen an, der dadurch erhalten wurde, daß die Summenwerte durch die Anzahl der gemessenen Tumoren dividiert wurden.

Reihe: K

Therapie: 200 mg/kg (4. Tag) + 5 mal 600 R (5. - 9. Tag)



Zahl der Tiere: 5

Überlebenszeiten: zwischen 18 und 33 Tagen

Heilungen: 1

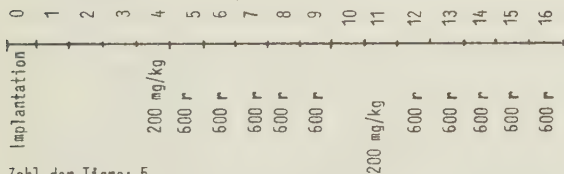
Im einzelnen sind die Tiere an folgenden Tagen verstorben

Am 18. 22. 29. 33. Tag

Reihe: L

Therapie: 200 mg/kg (4. Tag) + 5 mal 600 R (5. - 9. Tag)

200 mg/kg (11. Tag) + 5 mal 600 R (12. - 16. Tag)



Zahl der Tiere: 5

Überlebenszeiten: zwischen 6 und 59 Tagen

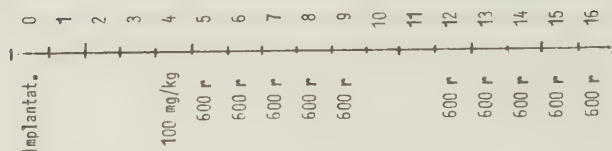
Heilungen: 1

Im einzelnen sind die Tiere an folgenden Tagen verstorben

Am 6. 28. 54. 59 Tag

Reihe: M

Therapie: 100 mg/kg (4. Tag) + 5 mal 600 R (5. - 9. Tag)
+ 5 mal 600 R (12.-16. Tag)



Zahl der Tiere: 5

Überlebenszeiten: zw. 39 und 59 Tagen

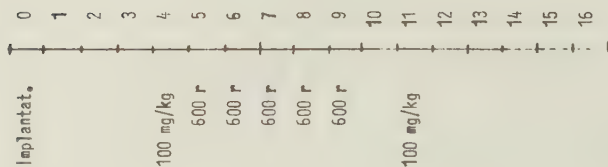
Heilungen: 2

Im einzelnen sind die Tiere an folgenden Tagen verstorben

Am 39., 44., 59. Tag

Reihe: N

Therapie: 100 mg/kg (4. Tag) + 5 mal 600 R (5. - 9. Tag)
100 mg/kg (11. Tag)



Zahl der Tiere: 5

Überlebenszeiten: zw. 18 und 44 Tagen

Heilungen: 1

Im einzelnen sind die Tiere an folgenden Tagen verstorben

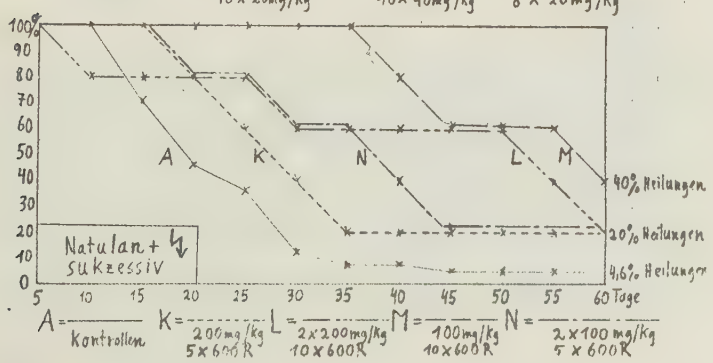
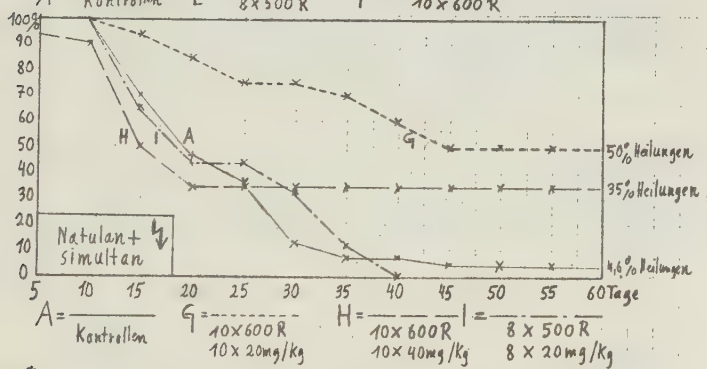
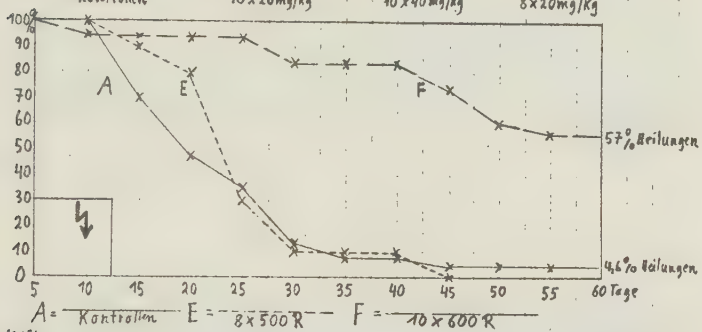
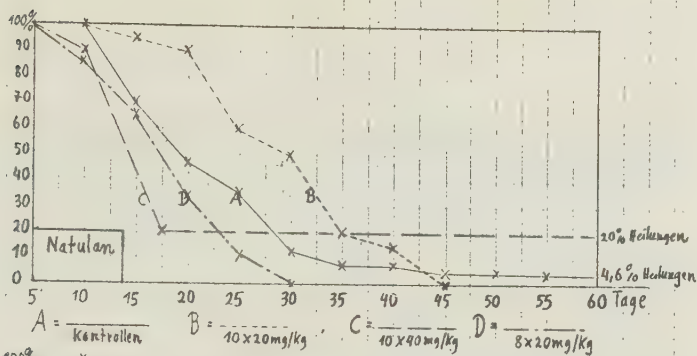
Am 18., 27., 39., 44. Tag

Auswertung der Heilungen und Überlebenszeiten

Auf der folgenden Tabelle haben wir die Überlebenszeiten in % angegeben. Die Tabelle ist so zu verstehen, daß jeweils an dem Tag, an dem ein Tier gestorben ist, die restliche Anzahl der Tiere in % eingetragen wurde. In der letzten Reihe sind dementsprechend die geheilten Tiere angegeben. Wir haben unter der Gruppennummer die Dosierungen noch einmal aufgeführt. Die zeitliche Verteilung ist im Kapitel "Heilungen und Überlebenszeiten" übersichtlich dargestellt.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	R	L	M	N
	Kontrollen	10 x 20 mg/kg	10 x 40 mg/kg	8 x 20 mg/kg	8 x 500 R	10 x 600 R	10 x 600 R	10 x 600 R	8 x 500 R	200 mg/kg 5 x 600 R	2 x 200 mg/kg 10 x 600 R	100 mg/kg 10 x 600 R	2 x 100 mg/kg 5 x 600 R
Tage	65	20	10	9	10	30	20	20	9	5	5	5	5
3	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
6													
7						96,7		90,0					
10													
11	93,8		90,0	88,9									
12	92,3		80,0	77,8									
13	84,6							80,0	77,8				
14	80,0	95,0	50,0					70,0					
15	70,8		30,0	66,7				55,0	66,7				
16	66,2		20,0		90,0	93,4	95,0	50,0					
17	60,0				80,0		90,0	35,0					
18	52,3			55,6					44,5				
19		90,0		44,5						80,0			80,0
20	47,7						85,0						
21	44,6	80,0		33,4	70,0								
22		70,0		22,3	60,0		80,0						
23	41,5	65,0			40,0					60,0			
24	40,0	60,0											
25	36,9			11,2	30,0		75,0						
26	32,3	50,0			10,0	90,1							
27	30,8			0,0									60,0
28	27,7					86,8					60,0		
29	18,5									40,0			
30	12,3					83,5			33,4				
31		45,0										80,0	40,0
32	7,7	35,0					70,0						
33										20,0			
34		30,0											
35		20,0							11,2				
36							65,0						
37							60,0						
39									0,0				
40		15,0											
41		10,0					55,0						
42	4,6												
43						80,2							
44		0,0				76,9	50,0					60,0	20,0
45					0,0	73,6							
46						70,3							
48						67,0							
49						63,7							
50						60,4							
54											40,0		
55						57,1						40,0	
59											20,0	40,0	20,0
ngen in %	4,6	0,0	20,0	0,0	0,0	57,1	50,0	35,0	0,0	20,0	20,0	40,0	20,0

Reihe	Therapie	Überlebenszeit (Tage)			Heilungen in %
		M	$\pm$	б.	
A	Kontrollen	22,18	$\pm$	8,59	4,6
B	10 x 20 mg/kg	29,30	$\pm$	8,55	0,0
C	10 x 40 mg/kg	13,30	$\pm$	1,85	20,0
D	8 x 20 mg/kg	18,11	$\pm$	5,51	0,0
E	8 x 500 R	24,20	$\pm$	7,81	0,0
F	10 x 600 R	47,36	$\pm$	12,79	57,1
G	10 x 600 R 10 x 20 mg/kg	36,30	$\pm$	10,54	50,0
H	10 x 600 R 10 x 40 mg/kg	13,85	$\pm$	3,32	35,0
I	8 x 500 R 8 x 20 mg/kg	23,22	$\pm$	10,24	0,0
K	200 mg/kg 5 x 600 R	27,00	$\pm$	6,03	20,0
L	2 x 200 mg/kg 10 x 600 R	41,20	$\pm$	21,03	20,0
M	100 mg/kg 10 x 600 R	52,00	$\pm$	8,71	40,0
N	2 x 100 mg/kg 5 x 600 R	34,40	$\pm$	10,29	20,0



Signifikanz der Heilungen im χ^2 Test (Pearson)

Therapie	geheilt	nicht geheilt	Summe
Reihe A	3	62	65
Reihe C	2	8	10
Summe	5	70	75

$$\chi^2 = 75 \frac{[(3 \times 8) - (62 \times 2)]^2}{65 \times 10 \times 5 \times 70} = 3,3 \not> 9 \quad 3,84$$

Reihe A	3	62	65
Reihe F	17	13	30
Summe	20	75	95

$$\chi^2 = 95 \frac{[(3 \times 13) - (62 \times 17)]^2}{65 \times 30 \times 75 \times 20} = 33,5 > 9$$

Reihe A	3	62	65
Reihe G	10	10	20
Summe	13	72	85

$$\chi^2 = 85 \frac{[(3 \times 10) - (62 \times 10)]^2}{65 \times 20 \times 13 \times 72} = 24,3 > 9$$

Reihe A	3	62	65
Reihe H	7	13	20
Summe	10	75	85

$$\chi^2 = 85 \frac{[(3 \times 13) - (62 \times 7)]^2}{65 \times 20 \times 10 \times 75} = 13,6 > 9$$

Reihe A	3	62	65
Reihe K/L/N	1	4	5
Summe	4	66	70

$$\chi^2 = 70 \frac{[(3 \times 4) - (62 \times 1)]^2}{65 \times 5 \times 4 \times 66} = 2,0 \not> 9 \quad 3,84$$

Reihe A	3	62	65
Reihe M	2	3	5
Summe	5	65	70

$$\chi^2 = 70 \frac{[(3 \times 3) - (62 \times 2)]^2}{65 \times 5 \times 5 \times 65} = 68 > 9$$

Tumorgroßen der Reihen K, L, M und N

5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	21	23	25	27	29	32	35	39	Tage	
2,44	2,34	2,47	2,34	2,48	2,66	2,80	2,67	3,00	3,54	3,26	3,46	3,52	3,56	3,73	3,87	4,1								cm
2,19	2,62	2,70	2,54	2,25	2,22	1,94	1,73	1,51	1,40	1,57	1,78	1,49	1,50	1,54	1,42	1,47	1,45	1,50	1,50	1,50	1,20	1,03		cm
2,32	2,70	2,72	2,65	2,64	2,32	2,39	2,35	2,78	3,09	2,97	2,83	2,86	3,04	3,22	3,23	3,30	3,31	3,59	3,57	3,70	4,1			cm
2,68	2,78	2,80	2,75	2,96	3,23	3,16	3,46	3,60	3,85	3,49	3,95	3,80	3,89	3,97	4,00	4,02	4,12	4,26	4,1					cm
2,79	2,73	2,83	2,69	2,79	2,92	3,04	3,03	3,18	3,75	3,58	3,57	3,64	4,1											cm
12,12	13,73	13,46	13,40	13,72	13,35	13,13	13,33	14,40	15,63	14,96	15,57	15,97												Σ 5
																								Σ 4
																								Σ 3
																								Σ 2
																								1
2,42	2,63	2,69	2,60	2,62	2,67	2,69	2,57	2,84	3,73	2,99	3,72	3,08	3,00	3,42	3,13	2,92	2,99	3,08	2,55	2,60	1,20	1,03		Mittelwert

Reihe K 200mg/kg Natulan
5 x 600 R

5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	21	23	25	27	29	32	35	39	Tage
2,23	2,32	2,19	2,11	2,04	2,03	2,02	1,96	1,92	1,92	1,94	1,90	1,82	1,82	1,87	2,53	2,98	3,16	3,38	3,45	3,28	3,46	3,55	cm
2,34	2,53	2,46	2,56	2,42	2,57	2,64	2,76	2,72	2,99	3,47	2,99	3,02	3,28	3,42	3,53	3,56	3,59	3,58	3,50	3,59	3,94	4,33	cm
2,38	2,54	2,50	2,32	2,21	2,10	2,04	2,05	2,12	2,30	2,40	2,50	2,35	2,38	2,27	2,10	2,19	2,37	2,63	2,69	2,90	3,00	3,16	cm
2,45	2,56	2,59	2,68	2,40	2,40	2,60	2,73	2,73	2,90	3,27	3,26	3,37	3,72	3,58	4,19	4,29	4,32	4,20	4,1				cm
3,06																							cm
12,46																							Σ 5
	9,95	9,74	9,67	9,07	9,10	9,30	9,50	9,49	10,11	10,92	10,25	10,56	7,620	7,19	12,35	13,42	13,59	17,37					Σ 4
																			9,14	9,27	10,40	10,08	Σ 3
2,49	2,49	2,44	2,42	2,27	2,18	2,33	2,38	2,37	2,53	2,86	2,69	2,64	2,80	2,79	3,09	3,41	3,99	3,45	3,24	3,26	3,80	3,69	Mittelwert

Reihe L 200mg/kg Natulan
10 x 600 R
200mg/kg Natulan

5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	21	23	25	27	29	32	35	39	Tage
1,98	2,11	2,05	2,08	1,92	2,06	1,90	1,89	1,95	1,91	1,86	2,08	1,96	1,88	1,88	2,20	2,43	2,64	3,02	3,44	3,42	3,44	3,22	cm
2,17	2,27	2,19	2,17	1,96	2,06	1,80	2,35	2,44	2,60	2,73	2,74	2,83	2,80	3,04	3,24	3,42	3,62	3,46	3,63	3,63	3,50	4,1	cm
2,17	2,33	2,26	2,22	2,09	1,98	1,80	1,50	1,67	1,50	1,30	1,20	1,20	1,30	1,28	1,25	1,20	1,20	1,20	1,28	1,30	1,30	1,37	cm
2,18	2,18	2,34	2,23	2,23	2,28	1,81	1,88	1,70	1,63	1,70	1,70	1,53	1,64	1,60	1,50	1,55	1,50	1,45	1,50	1,50	1,50	1,50	cm
2,98	3,13	3,12	3,07	2,99	3,09	3,14	2,92	3,28	3,24	3,25	3,32	3,32	3,30	3,40	3,56	3,57	3,48	3,57	3,66	3,77	3,82	3,89	cm
14,48	12,32	11,96	11,77	11,34	11,44	11,05	10,54	11,04	10,88	10,84	11,02	10,92	10,92	11,20	11,75	11,17	12,64	12,70	13,21	13,32	13,26		Σ 5
																							Σ 4
2,10	2,46	2,39	2,35	2,27	2,29	2,21	2,11	2,21	2,46	2,47	2,20	2,18	2,18	2,24	2,35	2,43	2,53	2,54	2,64	2,66	2,65	2,50	Mittelwert

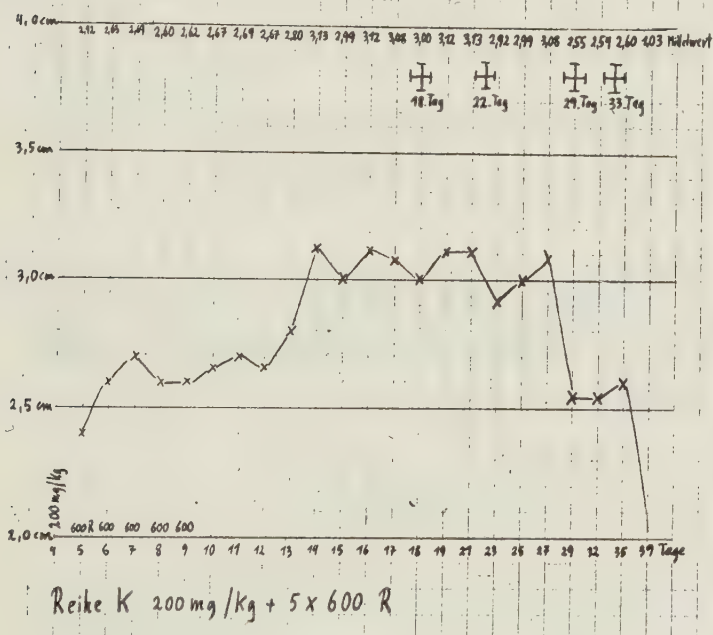
Reihe M 100mg/kg Natulan
10 x 600 R

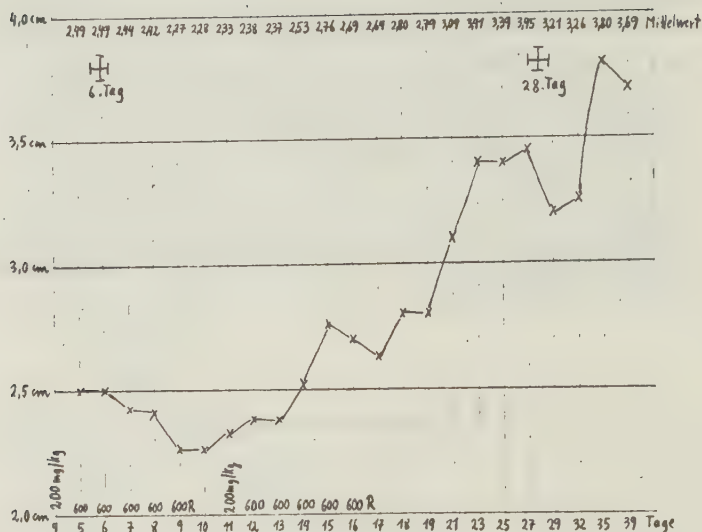
5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	21	23	25	27	29	32	35	39	Tage
1,82	2,22	2,20	2,02	1,92	1,82	1,86	1,89	2,10	2,06	2,23	2,40	2,37	2,46	2,46	2,36	2,44	2,80	4,70	1,70	1,70	1,70	1,70	cm
2,02	2,49	2,25	2,07	2,10	2,20	2,22	2,17	2,39	2,46	2,55	2,80	2,87	2,96	2,90	3,04	3,02	3,08	3,02	3,02	3,32	3,55	4	cm
2,15	2,28	2,33	2,32	2,33	2,38	2,50	2,54	2,92	2,64	2,80	3,07	3,14	4										cm
2,18	2,52	2,46	2,34	2,27	2,09	2,19	2,16	2,37	2,65	2,92	3,19	3,26	3,43	3,47	3,73	3,89	4,13	4					cm
2,23	2,53	2,68	2,50	2,44	2,32	2,25	2,32	2,50	2,67	2,93	3,30	3,38	3,73	3,88	3,97	4,17	4,32	4,42	4,58	4,64	4,30	4,48	cm
10,10	12,04	11,82	11,25	11,10	10,87	11,02	10,08	12,28	12,98	13,43	14,26	15,02											Σ 5
													12,58	12,71	13,10	13,32	14,33						Σ 4
																		9,14	9,30	9,66	9,53		Σ 3
																						6,13	Σ 2
2,08	2,41	2,38	2,25	2,22	2,16	2,20	2,02	2,46	2,50	2,69	2,95	3,00	3,15	3,18	3,28	3,93	3,58	3,05	3,10	3,22	3,18	3,07	m. d. l. west

Reihe N 100mg/kg
5 x 600 R
100mg/kg

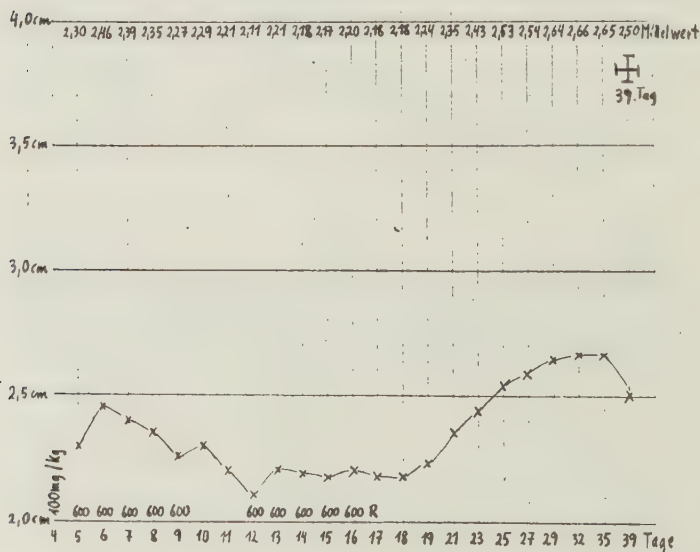
Graphische Auswertung der Tumorgrößen der Reihen K-N

Auf der Abszisse sind die Tage angegeben, auf der Ordinate die Durchmesser der Tumoren in cm. Die Therapie ist jeweils über dem entsprechenden Tag vermerkt. Die oberste Zahlenreihe gibt noch einmal den Mittelwert der Tumorgrößen entsprechend der Darstellung. Soweit die Tiere während der Therapie oder bis zum 39. Tag verstorben sind, ist das der Skizze zu entnehmen.

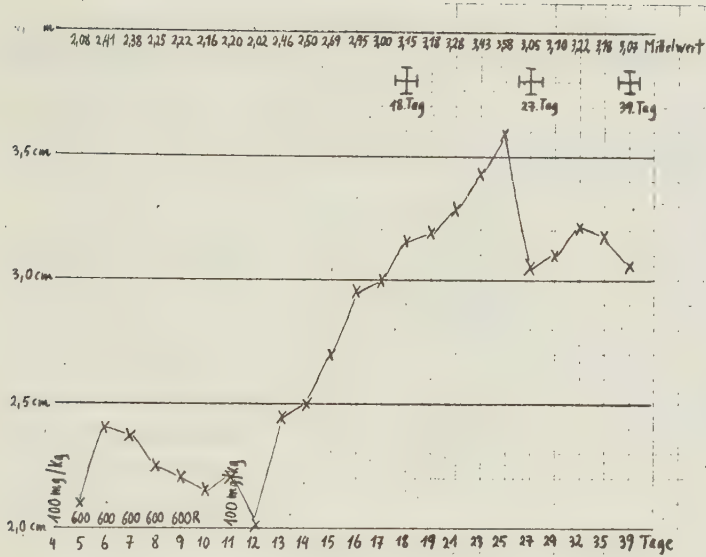




Reihe L $2 \times 200 \text{ mg/kg} + 10 \times 600 \text{ R}$

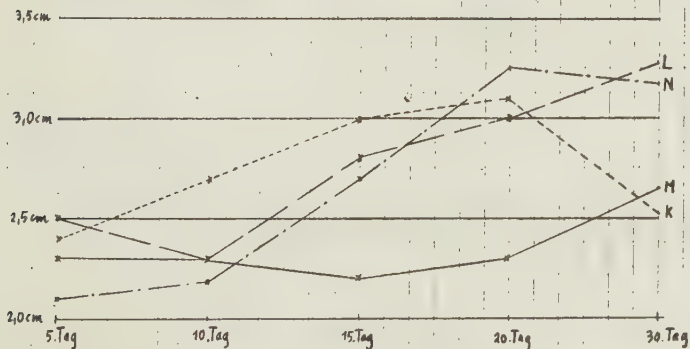


Reihe M $100 \text{ mg/kg} + 10 \times 600 \text{ R}$



Reihe N $2 \times 100 \text{ mg/kg} + 5 \times 600 \text{ R}$

Vergleich der Tumorgößen von K, L, M und N


$$K = \frac{200 \text{ mg/kg}}{5 \times 600 \text{ R}}$$
$$L = \frac{2 \times 200 \text{ mg/kg}}{10 \times 600 \text{ R}}$$
$$M = \frac{100 \text{ mg/Kg}}{10 \times 600 \text{ R}}$$

$N = \frac{2 \times 100 \text{ mg/kg}}{5 \times 600 \text{ R}}$

Auswertung der Tumorgrößen

=====

Die Größe des Tumors am Tag vor dem Todestag bzw. am 39. Tag bei den Tieren, die diesen Zeitpunkt überlebten, wird in Beziehung gesetzt zur Tumorgröße am 5. Tag. Dieser Wert gilt als Ausgangswert und wird gleich 100 gesetzt. Die Zahlenangaben verstehen sich als Vergrößerung oder Verkleinerung der Tumorgrößen in % vom Ausgangswert am entsprechenden Tag.

<u>Reihe K:</u>	1. Tier	+ 80,8 %	21. Tag	
200 mg/kg	2.	- 53,0 %	39.	
5 x 600 R	3.	+ 59,5 %	32.	Mittelwert: 34,6 %
	4.	+ 55,2 %	27.	
	5.	+ 30,5 %	17.	

<u>Reihe L:</u>	1. Tier	+ 59,2 %	39. Tag	
2 x 200 mg/kg	2.	+ 86,8 %	39.	
10 x 600 R	3.	+ 32,8 %	39.	Mittelwert: 50,0 %
	4.	+ 71,4 %	27.	

<u>Reihe M:</u>	1. Tier	+ 62,6 %	39. Tag	
100 mg/kg	2.	+ 61,3 %	35.	
10 x 600 R	3.	- 36,9 %	39.	Mittelwert: 17,3 %
	4.	- 31,2 %	39.	
	5.	+ 30,5 %	39.	

<u>Reihe N:</u>	1. Tier	- 6,6 %	39. Tag	
2 x 100 mg/kg	2.	+ 75,7 %	35.	
5 x 600 R	3.	+ 46,0 %	17.	Mittelwert: 61,1 %
	4.	+ 89,4 %	25.	
	5.	+ 100,9 %	39.	

Tumorgewichte der Reihen O - X
=====

Versuche an 50 Ratten

50 Albinoratten eines Inzuchtstammes dienten als Versuchstiere, um die Fähigkeit eines Cytostaticums und die Kombinationstherapie mit ionisierenden Strahlen auf die Rückbildungsfähigkeit eines bereits gewachsenen Tumors nachzuweisen. Als Impftumor wurde wiederum das Walker-Carcino-Sarkom gewählt, das den Ratten in den rechten Oberschenkel subkutan implantiert wurde. Am 5. Tag post implantationem wurden die Tiere wie unten in den Aufzeichnungen der Reihen O, P, Q, R und S angegeben behandelt. Am 11. Tag wurden die Tiere getötet, die Tumoren, soweit vorhanden, freipräpariert und ihr Gewicht bestimmt.

Reihe: O

Therapie: Kontrollen (keine Behandlung)

Zahl der Tiere: 10

Tumorgewichte: Da die Tumoren bei allen Tieren größer als eine Walnuß waren, wurde auf Wägung verzichtet.

Reihe: P

Therapie: 200 mg/kg

Zahl der Tiere: 10

Tumorgewichte: Hier gilt das gleiche wie bei Reihe O.

Die Tumoren hatten alle etwa Mandelgröße.

Reihe: Q

Therapie: 3000 R, sofort anschließend 200 mg/kg

Zahl der Tiere: 10

Tumorgewichte: 0,152 g

Bei 9 Tieren war kein Tumor mehr
nachweisbar.

Reihe: R

Therapie: 200 mg/kg, sofort anschließend 3000 R

Zahl der Tiere: 10

Tumorgewichte: 0,026 g

0,061 g

0,104 g

Mittelwert: 0,064 g

Bei 7 Tieren war kein Tumor nachweisbar.

Reihe: S

Therapie: 3000 R

Zahl der Tiere: 10

Tumorgewichte: 0,086 g

Bei 9 Tieren war kein Tumor
nachweisbar.

Versuche an 50 Mäusen

Die Versuchsanordnung entspricht derjenigen der Serien O - S. Als Impftumor verwendeten wir das solide Ehrlich-Carcinom, das ebenfalls in das rechte Hinterbein subkutan implantiert wurde. Am 5. Tag wurden die Tiere behandelt, am 19. Tag die Tumoren gewogen.

Reihe: T

Therapie: Kontrollen (keine Therapie)

Zahl der Tiere: 10

Tumorgewichte: 0,080 g	0,290	
0,103	0,363	
0,173	0,455	Mittelwert: 0,291 g
0,192	0,510	
0,196	0,550	

Reihe: U

Therapie: 200 mg/kg

Zahl der Tiere: 10

Tumorgewichte: 0,013 g	
0,062	Mittelwert: 0,090 g
0,194	

7 Tiere hatten keinen Tumor mehr.

Reihe: V

Therapie: 3000 R, sofort anschließend 200 mg/kg

Zahl der Tiere: 10

Tumorgewichte: 0,013 g	
0,022	Mittelwert: 0,038 g
0,041	
0,074	

Bei 6 Tieren war kein Tumor nachweisbar.

Reihe: W

Therapie: 200 mg/kg, sofort anschließend 3000 R

Zahl der Tiere: 10

Tumorgewichte: 0,004 g	
0,106	
0,121	Mittelwert: 0,077 g

7 Tiere hatten keinen Tumor mehr

Reihe: X

Therapie: 3000 R

Zahl der Tiere: 10

Tumorgewichte: alle 10 Tiere hatten keinen Tumor mehr.

Therapie	„geheilt“ (tumortfrei)	„nicht geheilt“	Summe
Reihe O/P	0	10	10
Reihe a/s	9	1	10
Summe	9	11	20

$$\chi^2 = 20 \frac{[(0 \times 1) - (10 \times 9)]^2}{10 \times 10 \times 9 \times 11} = 16 > 9$$

Reihe O/P	0	10	10
Reihe R	7	3	10
Summe	7	13	20

$$\chi^2 = 20 \frac{[(0 \times 3) - (10 \times 7)]^2}{10 \times 10 \times 7 \times 13} = 9,9 > 9$$

Reihe T	0	10	10
Reihe u/w	7	3	10
Summe	7	13	20

$$\chi^2 = 20 \frac{[(0 \times 3) - (10 \times 7)]^2}{10 \times 10 \times 7 \times 13} = 9,9 > 9$$

Reihe T	0	10	10
Reihe V	6	4	10
Summe	6	14	20

$$\chi^2 = 20 \frac{[(0 \times 4) - (10 \times 6)]^2}{10 \times 10 \times 6 \times 14} = 7,5 \neq 9$$

3,84

Reihe T	0	10	10
Reihe X	10	0	10
Summe	10	10	20

$$\chi^2 = 20 \times \frac{[(0 \times 0) - (10 \times 10)]^2}{10 \times 10 \times 10 \times 10} = 20 > 9$$

Diskussion

Heilungen und Überlebenszeiten stellen neben der Vernichtung des Tumors im Experiment mit Impftumoren die grundlegenden Kriterien für die Wahl der besten Therapie dar. Die erste Frage, die wir uns daher stellten, war die, ob die Kombinationstherapie vor allem die simultane zu günstigeren Überlebenszeiten und Heilungen führt als alleinige Cytostaticamedikation oder alleinige Röntgenbestrahlung. Diese Frage wurde an folgenden Reihen geprüft:

A Kontrollen	Heilung in %	0 Überlebensz. T.	22
B 10 x 20 mg/kg Natulan	0		29
C 10 x 40 mg/kg Natulan	20		13
D 8 x 20 mg/kg Natulan	0		18
E 4000 R (8 x 500 R)	0		24
F 6000 R (10 x 600 R)	57		47
G 10 x 600 R + 10 x 20 mg/kg Natulan	50		36
H 10 x 600 R + 10 x 40 mg/kg Natulan	35		13
I 8 x 500 R + 8 x 20 mg/kg Natulan	0		23
K 200 mg/kg Natulan + 5 x 600 R successiv	20		27
L 200 mg/kg Natulan + 5 x 600 R + 200 mg/kg Natulan + 5 x 600 R successiv	20		41
M 100 mg/kg Natulan + 10x 600 R successiv	40		52
N 100 mg/kg Natulan + 5 x 600 R + 100 mg/kg Natulan successiv	20		34

Beim Vergleich der Überlebenszeiten und der Heilungen fällt auf, daß die Tiere, die allein mit 6000 R (Reihe F) bestrahlt wurden, die höchste Heilungsquote von 57 % aufweisen. Die Kombinationsbehandlung von 6000 R mit 10 mal 20 mg/kg (Reihe G) erweist sich zahlenmäßig mit 50 % als fast ebensogut. Der Unterschied ist nicht signifikant. Auch der Unterschied der Kombinationsbehandlung von 6000 R mit 10 mal 40 mg/kg (Reihe H) ist bei einer Heilungsquote von 35 % nicht signifikant. Allerdings fällt hier bei den gestorbenen Tieren eine extrem tiefe mittlere Überlebenszeit auf, die mit 13 Tagen noch unter den Kontrollen liegt.

Da der therapeutische Effekt bei den Tieren, die allein bestrahlt wurden, am günstigsten ist, darf angenommen werden, daß die Senkung der Heilungsquote und der Überlebenszeit auf das Konto der Cytostatica geht. Wie die grundlegenden Versuche von Bauer und Hartweg zeigen, führt eine Lokalbestrahlung nur zu geringfügigen Veränderungen im unbestrahlten Mark. Eine Resistenzminderung durch Beeinträchtigung der Abwehr gegen bakterielle Infekte ist bei Lokalbestrahlung am Normaltier nicht festzustellen. Wird jedoch der Tumor eines Tieres bestrahlt, kann es durch die durch den Tumorzerfall entstehenden toxischen Abbauprodukte sehr wohl zu einer Belastung des Gesamtorganismus kommen. Die zusätzliche, simultan verabreichte cytostatische Therapie, in der Absicht gegeben, die durch die Bestrahlung nicht beeinflussten Tumorzellen zu vernichten, dürfte die Abwehr der Tiere zusätzlich beeinträchtigt haben. Dies ist an den einwandfrei schlechteren Ergebnissen der Überlebenszeiten und auch der Heilung zu erkennen. Ein verstärkender Effekt wirkt sich also nicht nur auf die Tumorerstörung aus. Bei der Kombinationstherapie addieren sich auch die Nebenwirkungen. Wenn dann die Nebenwirkungen stärker ausgeprägt sind als der zerstörende Effekt auf den Tumor, besteht die Möglichkeit, daß schlechtere Überlebenszeiten und Heilungen erzielt werden. Jedenfalls ist das Cytostaticum allein auch nicht schuld an dem schlechteren Ergebnis, denn bei den verabreichten Dosen (40 mg/kg) handelte es sich durchaus um therapeutische Dosen. 40mg/kg entsprechen etwa 1/9 der DL 50 (350 mg) bzw. 1/7 der DL 10 (290 mg/kg). Daß Cytostatica die Abwehr beeinträchtigen liegt in der Natur dieser Substanzen. Die Zellen, die sich am schnellsten teilen, werden am meisten beeinflusst. Von Krebszellen ist bekannt, daß sie sich meist aber nicht konstant schnell teilen, folglich sollte erwartet werden, daß die Krebszellen durch das Cytostaticum am meisten geschädigt werden, andererseits teilt sich das blutbildende Mark

ebenfalls schnell, so daß dieses mitbetroffen wird. S c h m ä h l versuchte tierexperimentell zu klären, wie weit eine cytostatische Therapie zu einer Hemmung der körpereigenen Abwehr führen kann. Er kam nach seinen Untersuchungen an Ratten mit Gehörgangscarcinom bzw. Lebertumoren zu dem Schluß, daß es zwei Möglichkeiten gäbe. Es gibt Tumorzellen, die auf eine cytostatische Therapie so empfindlich sind, daß eine mögliche Resistenzminderung in den Hintergrund tritt. Das Chemotherapeuticum wird quasi allein mit der Tumorzelle fertig. Das Gegenteil dazu stellen genuin hochresistente Tumoren dar, die durch die Chemotherapie unbeeinflusst bleiben. Bei ihnen wird man mit einer cytostatischen Therapie eher schaden, da sie die körpereigenen Abwehrkräfte beeinträchtigt, ohne den Tumor zu beeinflussen. Gleichsam in der Mitte zwischen diesen beiden Extremen der empfindlichen und hochresistenten Tumorarten stehen solche Geschwulsttypen, die nur dann durch die Chemotherapie zu treffen sind, wenn ausreichende Konzentrationen des Chemotherapeutikums an den Tumor herangebracht werden, wenn also hoch genug dosiert wird.

Wie steht es nun mit der Empfindlichkeit von Natulian gegenüber dem Walker-Carcino-Sarkom, d.h. welche Ergebnisse bringt die alleinige Cytostaticamedikation? Die Gruppe der mit 10 mal 40 mg/kg (Reihe C) behandelten Tiere erreichte 20 % Heilungen. Das Ergebnis ist dennoch nicht signifikant gegenüber den Kontrollen und gegenüber den anderen Gruppen mit alleiniger Cytostaticatherapie.

Die Überlebenszeit liegt - wie auch bei der Kombinationstherapie der 40 mg/kg-Gruppe (Reihe H) mit 13 Tagen um 9 Tage unter den Kontrollen. Die Behandlung mit 10 mal 20 mg/kg (Reihe B) erreicht mit 29 Tagen eine etwas höhere Überlebenszeit, dafür aber keine

Heilungen. Die Behandlung mit 8 mal 20 mg/kg zeigt erstens keine Heilungen, und zweitens liegt die Überlebenszeit mit 18 Tagen unter den Kontrollen. Diese Ergebnisse zeigen uns folgendes: Erstens scheint nach den Ergebnissen dieser Versuche das Natulan keine zu starke Wirkung gegenüber dem Walker-Carcino-Sarkom zu besitzen. Die beste Heilungsquote zeigt sich bei der 40 mg/kg Gruppe, gleichzeitig ist aber hier auch die Überlebenszeit am geringsten, und weiterhin ist das Ergebnis nicht signifikant gegenüber den Kontrollen. Das bedeutet, daß die Ergebnisse in unserer Versuchsanordnung am Walker-Carcino-Sarkom ohne Therapie und mit alleiniger cytostatischer Therapie nicht unterschiedlich sind. Cytostatische Therapie ist hier also, was die Heilung anbelangt, ineffektlos.

Zweitens läßt sich sagen, daß eine zu niedrige und eine zu hohe Dosierung bei fraktionierter cytostatischer Therapie in der Überlebenszeit ungünstiger ist als eine mittlere Dosierung. Der Grund mag darin liegen, daß bei zu geringer Dosierung der Tumor nicht angegriffen wird und das Abwehrsystem allein geschädigt wird, während bei zu hoher Dosierung zwar der Tumor angegriffen wird, bei dieser Dosierungshöhe jedoch das Mausepithel so sehr in Mitleidenschaft gezogen wird, daß sich dadurch die Überlebenszeit verschlechtert. Die geeignete "Mitte" läßt sich, da keine anderen Mittel zur Verfügung stehen, allein durch Ausprobieren feststellen. Überhaupt kann die geeignetste Therapie nur empirisch gefunden werden, da andere Wege nicht vorhanden sind.

Wichtig zu erwähnen ist die Tatsache, daß die Bestrahlung mit 8 mal 500 R (Reihe E) erstens keine Heilungen aufweist und zweitens in der Überlebenszeit nur 2 Tage über den Kontrollen liegt, obwohl doch die besten Erfolge der gesamten Versuche mit alleiniger Strahlenbehand-

lung bei einer Strahlendosis von 6000 R erreicht wurden. Die gesamte Strahlendosis lag hier zu niedrig. Auch die Kombination mit 8 mal 20 mg/kg (Reihe I) zeigt keine besseren Ergebnisse, die Überlebenszeit liegt sogar noch einen Tag niedriger.

Die in den Reihen K - N durchgeführte Stoßtherapie mit hohen cytostatischen Dosen haben wir durchgeführt, weil die Ansicht vertreten wird, daß das Geschwulstgewebe durch hohe vereinzelte Dosen (Stoßtherapie) massiv angegriffen wird und den übrigen Organen, vor allem dem Mausergewebe die Möglichkeit gegeben wird, sich in den Pausen dazwischen zu erholen. Wir sind bei den Versuchen so vorgegangen, daß wir die Therapie mit einem hohen cytostatischen Stoß eingeleitet haben. Das dann folgende Intervall haben wir zur Lokaltherapie genutzt und an 5 aufeinanderfolgenden Tagen je 600 R verabreicht. Die Ergebnisse der Versuche (Reihenfolge und Dosishöhen sind der o.a. Übersicht zu entnehmen), bei denen eine ein- bzw. zweimalige fraktionierte Bestrahlung in Kombination mit einmaliger massierter Dosierung bzw. Intervallbehandlung durchgeführt wurde, sind untereinander nicht signifikant. Auch gegenüber den Kontrollen besteht kein besseres Ergebnis.. Bei der Reihe, bei der 10 mal 600 R und nur zu Beginn 100 mg/kg Natulan verabreicht wurden (Reihe M), besteht zwar gegenüber den Kontrollen im strengen Differenzverfahren mit 3 σ und im Pearson-Test ($x^2 > 9$) keine Signifikanz. Bei Zugrundelegung einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % - statt 0,3 % bei $x^2 > 9$ - wird das Kriterium $x^2 > 3,84$ (N e u s s). Hier besteht wie auch bei 2 σ im strengen Differenzverfahren ein signifikant besseres Ergebnis. Es muß darauf hingewiesen werden, daß die Tiere, die zweimal eine fraktionierte Kurzzeitbestrahlung von 5 mal 600 R erhielten (Reihen L und M), in der Überlebenszeit

am besten abschneiden. Erstaunlich ist auch hier wieder, daß die Gruppe, die die niedrigste Natulandosis und die höchste Strahlendosis (Reihe M) erhalten hat, erstens wie o.a. in der Heilungsquote signifikant besser ist als die Kontrollen und daß diese Gruppe zweitens die höchste Überlebenszeit aufweist, die wir in allen Versuchen feststellen konnten. Bei der Größenbestimmung der Tumoren in dieser Versuchsanordnung zeichnet sich ein ähnliches Bild ab. Das geringste Tumorstadium zeigt die Reihe M, also auch hier das günstigste Resultat: mittlere Tumorzunahme 17,3 %. Die Ergebnisse sind jedoch untereinander nicht signifikant, so daß sich keine weiteren Aussagen machen lassen.

Die zweite Frage, die wir uns stellten, war die, welche Reihenfolge sich als günstiger erweist: erst Cytostaticum und dann Bestrahlung oder erst Bestrahlung und dann Cytostaticum. Diese Untersuchungen wurden in den Reihen O - S an Ratten mit Walker-Carcino-Sarkom und den Reihen T - X an Mäusen mit Ehrlich-Carcinom geprüft. Die Dosierungen sahen im einzelnen folgendermaßen aus:

Reihe O (Ratte)	u.	T (Maus)	Kontrollen
Reihe P	"	u. U	" 200 mg/kg Natulan (Einzeldosis)
Reihe Q	"	u. V	" 3000 R, anschließend 200 mg/kg
Reihe R	"	u. W	" 200 mg/kg, anschließend 3000 R
Reihe S	"	u. X	" 3000 R

Die Ergebnisse lassen sich folgendermaßen interpretieren. Bei den Ratten ist die Reihenfolge der Applikation gleichgültig. Die Ergebnisse schwanken gering, sind aber untereinander nicht signifikant. Das Ergebnis bei alleiniger Bestrahlung ist ebenso gut. Die Tiere, die nur mit einem cytostatischen Stoß behandelt wurden, behielten alle einen Tumor, der sich nur in der Größe von den Kontrollen unterschied. Hierin unterscheiden sich unsere

Ergebnisse grundlegend von den Versuchen B o l l a g s und G r u n e b e r g s . Die Autoren stellten bei Ratten mit Walker-Carcino-Sarkom fest, daß sich die Tumoren bei einer Dosierung von 6 mal 5 mg/kg um 80 % und bei einer Dosierung von 6 mal 10 mg/kg um 100 % zurückgebildet haben. Es muß allerdings darauf hingewiesen werden, daß die Autoren mit der cytostatischen Therapie am Tag der Tumorimplantation begonnen haben, während wir erst am 5. Tag implantierten. Die Tumorgewichtsbestimmung führten B o l l a g und G r u n e b e r g bereits am 9. Tag durch. Wir sind mit G a r a t t i n i der Meinung, daß ein Impftumor angegangen sein sollte, bevor therapeutische Studien mit ihm durchgeführt werden. Bei den Mäusen ist das Ergebnis fast das gleiche. Nur schneidet hier die alleinige Cytostaticamedikation gleichgut ab wie die Kombinationstherapie und die Bestrahlung. Die Ergebnisse sind untereinander nicht signifikant. Trotzdem möchte ich hervorheben, daß die alleinige Strahlenbehandlung absolut gesehen das beste Ergebnis zeigt. Die Kombinationstherapie bringt also auch hier keinen additiven, geschweige denn potenzierenden Effekt. Röntgenbestrahlung allein leistet das gleiche.

Im folgenden sollen einige Arbeiten, die etwa die gleiche Zielsetzung hatten wie unsere, erwähnt und gegebenenfalls mit unseren Ergebnissen verglichen werden. Dazu jedoch eine Bemerkung voraus. Seitdem R o s w i t und K a p l a n 1949 die Idee der Kombinationstherapie zwischen Strahlen und Chemotherapie beschrieben hatten, ist viel auf diesem Gebiet veröffentlicht worden, jedoch leider wenig systematisch, sei es auf klinischer oder experimenteller Basis. Die meisten Arbeiten sind schwierig zu interpretieren und noch schwieriger, untereinander zu vergleichen. Es sind N-Lost und Derivate, Actinomycin,

Antimetabolite, Hydrazinderivate in der unterschiedlichsten Dosierung und unterschiedlichsten zeitlichen Applikation verwendet werden. Die Dosierung und Applikationsart der Strahlenbehandlung lieferte weitere Parameter, die völlig unterschiedlich gehandhabt wurden.

C h e v a l l i e r ist der Meinung, es sei völlig sinnlos, Versuche zu vergleichen, die nicht ähnliche Ausgangsbedingungen haben, bei denen also zum Beispiel das verwendete Cytostaticum, der Impftumor, Tierart, Beginn der Behandlung unterschiedlich sind. Folgende Arbeiten wollen wir hier anführen.

C h e v a l l i e r untersuchte das Knochenmark von Ratten auf die Zellzahl nach dem von M a i s i n angegebenen Verfahren. Er behandelte eine Gruppe von Tieren mit Endoxan, bestrahlte die zweite Gruppe und kombinierte bei der dritten. Bei diesen Untersuchungen stellte er fest, daß es kein Potenzierungsphänomen gäbe und daß selbst eine summarische Addition nicht bestünde. Auch er sagt nachdrücklich, daß die Ergebnisse nicht nur von dem verwendeten Cytostaticum, sondern von der Dosis, Zeitpunkt der Applikation abhängig sind. Die prozentuale Verminderung der Zellzahl des Knochenmarks als Reaktion auf die Therapie verhielt sich bei gleicher Strahlen- und Cytostaticadosis unterschiedlich, je nach Zeitpunkt der Applikation. Auch die Erholung des Knochenmarks zeigte Unterschiede. Die besten Erfolge hatte er bei simultaner Kombination. Der Abfall der Zellzahl entsprach jedoch nicht der einfachen Addition von Strahlen (40 %) und Cytostaticum (25 %), sondern nur 50 %. Auf der anderen Seite jedoch war die Erholungszeit deutlich verlängert. Immerhin konnte C h e v a l l i e r einen gewissen additiven Effekt nachweisen, während wir eher einen additiven Effekt auf der negativen Seite, der Nebenwirkungen registrierten.

R. S c h n e i d e r behandelte Ratten eines Inzuchtstammes, die entweder mit einem Yoshida-Sarkom oder einem Walker-Carcino-Sarkom beimpft waren, cytostatisch, strahlentherapeutisch und kombiniert. Von den 22 unterschiedlichen Therapiearten seien die folgenden genannt und mit den Ergebnissen unserer Versuche verglichen.

	Yoshida	Walker
Endoxan 3 mal 20 mg/kg (in je 12 täg. Intervallen)	80 % 57	87 % 51
Endoxan 16 mal 6,5 mg/kg (an 16 Tagen)	15	31
6000 R	65	57 75 48
Telekobalt 7800 R	77	57
Endoxanstoß 3 mal 20 mg/kg + 6000 R	80	55
6000 R + Endoxanstoß 3 mal 20 mg/kg	50	46
6000 R + 16 mal 6,5 mg/kg Endoxan	87	58 80 54
Trenimon 3 mal 80 gamma/kg	40	32 40 35
6000 R + Trenimonstoß 3 mal 80 gamma/kg	67	51 75 47
Kontrollen	-	17 - 24

Es ist festzustellen, daß auch hier die alleinige Strahlenbehandlung mit 6000 R ausgezeichnete Resultate bringt, während die Bestrahlung mit 3000 R (in der Aufstellung oben nicht erwähnt) keine Heilungen bringt. Auch wir fanden selbst bei 4000 R in unseren Versuchen keine Heilungen. Dies ist ein Beispiel für die in der Strahlentherapie geläufige Tatsache, daß eine Unterdosierung mehr schaden als nützen kann.

S c h n e i d e r konnte bei alleiniger cytostatischer Therapie mit Endoxan in einer Dosierung von 3 mal 20 mg/kg (in 12 täg. Intervallen) in 87 % am Yoshida und in 80 % am Walker-Sarkom Heilungen feststellen. Mit Trenimon in einer Dosis von 3 mal 80 gamma ebenfalls in 12 täg. Intervallen erzielte er nur 40 % Heilungen. Verteilte er die Cytostaticadosen auf 16 Tage, indem er täglich injizierte (Endoxan 6,5mg und Trenimon 6,5 gamma), so erzielte er bei

Trenimon keine und bei Endoxan 15 % Heilungen. Diese letzteren Ergebnisse entsprechen den unseren, wir erzielten mit Natulan in einer Dosierung von 10 mal 40 mg/kg 20 % Heilungen.

In der Kombinationstherapie verfuhr S c h n e i d e r nicht simultan, sondern verabfolgte die Cytostatica und die Röntgendosen successiv. Auffallend waren dabei folgende Befunde: Wie gesagt hatte er in der Behandlung des Yoshida-Sarkoms bei alleiniger Strahlenbehandlung (6000 R) 65 % Heilungen und bei der fraktionierten Endoxantherapie während 16 Tagen (täglich 6,5 mg/kg) 15 % Heilungen erzielt. Kombinierte er beide Verfahren, indem er erst bestrahlte und anschließend cytostatisch behandelte, so stieg die Heilungsfrequenz auf 87 %. Kombinierte er jedoch die Endoxan-Intervalltherapie, bei der er eine Erfolgsquote von 80 % erzielt hatte, mit der Strahlentherapie (6000 R), so schwankte das Ergebnis stark mit der Reihenfolge der Applikation. Verabreichte er erst das Cytostaticum und dann die Strahlen, so blieb die Heilungsquote 80 % bei Abnahme der Überlebenszeit um 2 Tage. Wählte er jedoch die umgekehrte Reihenfolge, also erst Strahlen und dann Cytostaticum, so sank die Heilungsquote auf 50 %, die Überlebenszeit nahm um 11 Tage ab. Bei gleicher Versuchsanordnung wie in den Versuchen von R. S c h n e i d e r erzielten wir bei unseren Versuchen am Walker-Carcino-Sarkom bei alleiniger Strahlentherapie nur 57 % Heilungen. Die Überlebenszeit war jedoch nur einen Tag niedriger. Die cytostatische Therapie mit 8 oder 10 mal 20 mg/kg erbrachte 0 %, mit 10 mal 40 mg/kg 20 % Heilungen. Diese Ergebnisse, vergleichbar mit S c h n e i d e r s fraktioniert verabreichten Endoxan- bzw. Trenimondosen bringen deutlich schlechtere Ergebnisse.

Senkung der restlichen Wachstumsaktivität am stärksten und histologisch die bindegewebige Einkapselung der Tumoren am meisten ausgeprägt. Vergleichen wir die Ergebnisse mit den unseren, so ist festzustellen, daß auch hier die simultane Kombinationstherapie keinen günstigen Effekt zeigt. Eine Therapie allein leistet ebensoviel. Daß bei diesen Versuchen die cytostatische Therapie günstiger ist, liegt wohl nur an der niedrigen Strahlendosis. Auffallend ist der Befund bei der successiven Kombinationstherapie. Während bei der Reihenfolge Röntgen - Cytostaticum keine Heilungen erzielt wurden, verzeichneten die Untersucher bei umgekehrter Reihenfolge das günstigste Versuchsergebnis mit 28 % überhaupt.

Auch F l e i s c h m a n n und K a r r e r ermittelten in Tierexperimenten, daß bei einmaliger Gabe von E 39 und in verschiedenen Zeitabständen folgender einmaliger Röntgen-Ganzkörperbestrahlung die Gesamtoxität bei Mäusen mit Vergrößerung der Abstände linear abnimmt. Die Versuche werden hier nur deswegen erwähnt, weil sie sich mit der Reihenfolge befassen. Die Versuchsanordnung weicht u.a. in einem wesentlichen Punkt von unserer ab: die Autoren benutzten eine Ganzkörperbestrahlung, während wir lokal bestrahlten. Bei Röntgen und anschließender Gabe von E 39 war die Gesamtoxität zunächst gering, nach 4 Tagen wesentlich höher und später wieder geringer als die bei Kontrolltieren bestimmte Toxizität. Nach einem 2. Gipfel der Gesamtoxität nach etwa 30 Tagen nach der Röntgen-Bestrahlung erreichte die Kurve wieder die der Kontrollen. Die Untersucher vermuten daher, daß es für

die klinische Therapie am zweckmäßigsten ist, kurzzeitig ein Cytostaticum zu verabreichen und nach Abklingen der unerwünschten Nebenwirkungen Röntgenbestrahlungen durchzuführen. Bei umgekehrter Reihenfolge ist mit einem längeren und zeitlich schwerer abzuschätzenden Nachwirken der Röntgen-Vorbestrahlung zu rechnen. Dieses Ergebnis entspricht demjenigen von du Mesnil u. a. Auch wir können die Ergebnisse von Fleischmann bestätigen. Wir stellten fest, daß bei successiver Therapie das günstigste Resultat erzielt wird, wenn das Cytostaticum einmalig verabreicht wird und anschließend nur bestrahlt wird. Gaben wir den Tieren nach 100 mg/kg Natulan 10 mal 600 R, so hatten wir 40 % Heilungen und mit 52 Tagen die längste Überlebenszeit. Folgte der Bestrahlung jedoch dann noch eine cytostatische Injektion, so verschlechterten sich sämtliche Ergebnisse. Günstigster Erfolg in unserer Versuchsanordnung also: einmalige Cytostatica-injektion, anschließend Bestrahlung und dann keine weitere Therapie.

R. E. Johnson behandelte Mäuse mit L 1210 Leukämie, die intrakraniell inokuliert war, in verschiedenen Kombinationen. Er beabsichtigte, ein der menschlichen Meningeosis leucaemica vergleichbares Modell zu schaffen. Im einzelnen therapierte er folgendermaßen:

- 1) Kontrollen
- 2) Endoxan 150 mg/kg am 4.11. 18. Tag
- 3) Hochvolt Bestrahlung à 500 rad am 4. 11. Tag
- 4) Endoxan 150 mg/kg 4. 11. 18. Tag
Hochvolt à 500 rad 4. 11. 18. Tag
- 5) Endoxan 120 mg/kg 4. 11. 18. Tag
Hochvolt à 500 rad 4. 7. 11. 14. 18. Tag

Bei Gruppe 4 erreichte er 30 % Heilungen, bei Gruppe 5 20 %. In den anderen Gruppen erzielte er keine Heilungen. Diese Ergebnisse entsprechen nicht den unseren. Das Ergebnis macht wieder deutlich, daß die Empfindlichkeit eines Cytostaticums abhängig ist von Tumor und Wirt und weiter, daß auch die toxischen Nebenwirkungen eines Cytostaticums von Wirt zu Wirt unterschiedlich sind.

Auch E. H a a s konnte feststellen, daß durch zusätzliche Behandlung mit Äthylenimino-Oxybuten im Tierversuch eine deutliche Zunahme der Strahlenwirkung im Sinne eines additiven Effektes möglich ist. Seine Untersuchungen stimmen weitgehend mit der von S c h u b e r t für die Kombinationsbehandlung mit N-Oxyd-Iost nachgewiesenen Wirkungssteigerung überein.

Es sei zum Schluß versucht, die Faktoren zusammenzustellen, die bei der Kombinationstherapie von Bedeutung sind, wie sie sich aus den eigenen und Literaturerfahrungen ergeben:

- 1) Eine additive Wirkung in der Kombinationstherapie muß sich nicht in einer besseren Heilungsquote und einer längeren Überlebenszeit kundtun. Eine gewisse additive Wirkung könnte nur in Teilmechanismen (Tumorstadium, hämopoetisches und lymphatisches Gewebe sowie eventuell Hoden und wachsendes Skelett) offenbar werden.

- 2) Überlebenszeiten und Heilungserfolge brauchen deswegen nicht immer ein Kriterium für einen verstärkten Effekt der Kombinationsbehandlung zu sein, da die Ergebnisse durch die Endsumme zahlreicher Teilmechanismen verschleiert werden.
- 3) Rein empirische Variationen der Dosierung sind unumgänglich, um klare Ergebnisse zu bekommen, da z. Z. keine anderen Methoden vorliegen.
- 4) Zu niedrige oder zu hohe Cytostatica- und Strahlendosen, und zwar einzeln oder kombiniert verabreicht, verschlechtern die Ergebnisse.

Zusammenfassung

Ein neues Cytostaticum, Ro-4-6467 wurde auf seine Wirksamkeit am Walker-Carcino-Sarkom der Ratte und am Ehrlich-Sarkom der Maus untersucht. Alleinige Cytostaticamedikation und alleinige Strahlentherapie wurden mit verschiedenen Arten von Kombinationsbehandlung verglichen. Als Parameter galten Überlebenszeit, Heilung, Tumorgröße und Tumorgewicht.

Am Walker-Carcino-Sarkom wurden die Überlebenszeit und die Heilungsquote bestimmt. Die Therapie der Tiere gestaltete sich dabei folgendermaßen:

A Kontrolle	Heilung in %	Überlebensz.
B 10 mal 20 mg/kg Natulan	0	29
C 10 mal 40 " "	20	13
D 8 mal 20 " "	0	18
E 8 mal 500 R	0	24
F 10 x 600 R	57	47
G 10 x 600 R + 10 mal 20 mg/kg Natulan simultan	50	36
H 10 x 600 R + 10 mal 40 " " "	35	13
I 8 x 500 R + 8 mal 20 " " "	0	23
K 200 mg/kg/5 mal 600 R	20	27
L 200 mg/kg/5 mal 600 R/200 mg/5 mal 600 R	20	41
M 100 mg/kg/10 mal 600 R	40	52
N 100 mg/kg/5 mal 600 R/100 mg	20	34

Die besten Ergebnisse lieferte die alleinige Strahlentherapie. Die Kombinationstherapie zeigte nur in der cytostatischen Stoßtherapie mit anschließender Bestrahlung gleich gute Ergebnisse wie die alleinige Strahlentherapie. Ein additiver oder gar potenzierender Effekt auf Heilungsquoten und Überlebenszeiten ließ sich nicht nachweisen. Cytostatische Medikation allein schnitt in allen Versuchen schlechter ab.

Ratten mit Walker-Carcino-Sarkom und Mäuse mit Ehrlich-Sarkom erhielten folgende Therapie:

Reihe P (Ratte) und U (Maus)		200 mg/kg
Reihe Q	" V "	3000 R, anschließend 200 mg/kg
Reihe R	" W "	200 mg, anschließend 3000 R
Reihe S	" X "	3000 R
Reihe O	" T "	Kontrollen

Es sollte geprüft werden, welche Reihenfolge der Applikation, also erst Cytostaticum und dann Röntgenbestrahlung oder umgekehrt sich auf die Tumorrückbildung günstiger auswirkt. Bei der Ratte ist die Reihenfolge gleichgültig. Die Ergebnisse sind nicht signifikant gegenüber alleiniger Bestrahlung. Nur cytostatische Therapie allein schneidet ungünstig ab. Bei den Mäusen besteht in den Ergebnissen kein signifikanter Unterschied.

1. Arndt, J., K. Hambsch, R. Ludewig
Strahlenth. 122, 263 (1963)
Vergleichende Feingewebliche Untersuchung zur Strahlen-
sensibilität von Impftumoren der Ratte
2. Bane, H., J. Conrad, G. Tarnowski
Cancer-research 17, 551 (1957)
Combined therapy of malignant tumors with ion. Rad. and
Chemicals: a review
3. Barrett, O., R. Packard
Proc. of the Soc. f. exp. Biol. and Med. 105, 445 (1960)
Effect of nitrogen-mustard in rabbits following exposure
to X-Irradiation
4. Barth, G., D. Ringleb
in Meythaler Pathologie und Chemotherapie Stuttgart (1966)
5. Bauer, K. H.
Das Krebsproblem Berlin-Göttingen-Heidelberg (1963)
6. Bauer, R., H. Hartweg
Klinik der Gegenwart Bd. 5, 323 (1957)
Behandlung mit Röntgenstrahlen
7. Bayreuther, K.
Z. f. Naturf. 7 b, 554 (1952)
Der Chromosomenbestand des Ehrlich-Ascites-Tumors der Maus
8. Begemann, H. u. a.
Med. Klin. 60, 960 (1965)
Ergebnisse der Klin. Prüfung einer neuen cytostat. Sub-
stanz aus der Methylhydrazinreihe (Natulan)
9. Berneis, K. et al.
Exp. 19, 132 (1963)
Degradation of DNA by new tumour inhibiting compounds
10. Bollag, W., E. Grunberg
Exp. 19, 130 (1963)
Tumour inhibitory effects of a new class of cytotoxic
agents: Methylhydrazine Derivatives
11. Bollag, W.
3. Int. Kongress d. Chemoth., Stuttgart, II 1043 (1963)
12. Braun-Wotke, J.
Wien. klin. Woch. 75, 52 (63)
Therap. Erfahrungen beim Bronchus-Ca in den letzten 5 Jahr.
13. Brulé, G. u. a.
Canc. Chem. Rep. 44, 31 (1965)
Ro-4 6467 in treatment of solid tumours
14. Chevallier, A.
Biol. med. (Paris) 54, 415 (65)
Considérations sur l'association de la chimiothérapie et
de la radiothérapie
15. Chevallier, A.
C.R.d.l. Soc. Biol. 156, 372 u. 376 (62)
Etude de l'action combinée du cyclophosphamide et du
rayonnement sur les cellules médullaires chez le Rat
16. D' Alessandri, A. u. a.
Schw. med. Woch. 93, 1018 (63)
Erste klin. Erfahrungen mit einem neuen Cytostaticum
16. Conrad, P., R. Jaffé, H. Meessen
Path. der Lab. Tiere Berlin-Göttingen-Heidelberg 1964

17. Documenta Geigy
18. Domagk, G.
Handb. d. allg. Path., Bd. IV, 283 Berlin-Göttingen-Hdbg 56
19. Domagk, G.
Dt. med. Woch. 81, 801 (56)
Histol. Veränderungen an experimentellen u. menschlichen Tumoren nach Darreichung von Cytostatica
20. Du Mesnil de Rochement, R.
Strahlenth. 103, 332 (57)
Grundsätzliches zur zweckmäßigsten Reihenfolge der therap. Maßnahmen bei der Krebsbehandlung
21. Du Mesnil de Rochement, R.
Med. Klin. 329, 1962
Über den sinnvollen Einsatz der verschiedenen Krebsbehandlungsverfahren
22. Du Mesnil de Rochement, R.
Strahlenth. 109, 211 (59)
Therap. Erfahrungen mit der Kombiatiön von Rö-Strahlen u. einem Cytostat. in Modellversuchen am Jensen-Sa der Ratte
23. Du Mesnil de Rochement, R.
Lehrbuch der Strahlenheilkunde, Stuttg. 58
24. Du Mesnil de Rochement, R.
Strahlenth. 55, 139 (1936)
Anregungen für die Abfassung von strahlentherap. Arbeitsberichten
25. Du Mesnil de Rochement, R.
Strahlenth. 50, 120 (1937)
Zur Strahlentherapie maligner Tumoren
26. Dunham, L., H.L. Stewart
J. nat. Cancer Inst. 13, 1299 (53)
A survey of transplantable and transmissible animal tumors
27. Druckrey, H.
Dt. med. Woch. 88, 651 u. 715 (63)
Experimentelle Beiträge zum Dosisproblem in der Krebschemotherapie
28. Euler, von
Chemotherapie u. Prophylaxe d. Krebses, Stuttg. 1962
29. Falkson, G., T. Fichardt
South Afr. Journ. of Radiol. 2, 25 (1965)
Combined Cancer Chemotherapy and Radiotherapy in the treatment of human Cancer
30. Falkson, G., E.L. Jakobs
Med. Proc. 10, 452 (64)
Malignant mesothelioma treated with Natulan and irradiat.
31. Fichtner, H.J., A. Gregl
Med. Welt 1962, 2457
Zusätzliche cytostat. Behandlung bei 290 Pat. mit malignen Geschwülsten
32. Fischer, W., I. Köhl
Geschwülste der Labor. Tiere Dresden-Leipzig 1958

33. Fleischmann, E., K. Karrer
Strahlenth. 114, 460 (61)
Zur Toxizität cytostyt. Substanzen bei kombinierter Anwendung mit ionisierenden Strahlen
34. Fleischmann, E., K. Karrer
Strahlenth. 130, 586 (66)
Die Leukocytenzahl als Kriterium der Toxizität bei komb. Anwendung von ion. Strahlen u. cytostat. Substanzen
35. Fliedner, M.T. u.a.
Acta hämatol. Basel 22, 65 (59)
Mitotic Index of human bone marrow in healthy individuals and irradiated human beings
36. Floersheim, G.L.
Exp. 19, 546 (63)
Verlängerte Überlebenszeit von Hauthomotransplantaten bei Mäusen durch ein Methylhydrazinderivat
37. Garattini, S., V. Palma
3. Int. Kongress der Chemotherapie Stuttg 1963, II, 922
Drug evaluation in experimental tumor system
38. Gerhartz, H., D. Algenstaedt, I. Kessel
Internist 1, 278 (60)
Grundlagen zur Chemotherapie mit Endoxan
39. Gil Y Gil
Strahlenth. 97, 105 (55)
Die Kombination von Röntgen-Strahlen u. N-Lost in der Therapie
40. Goldin, A., N. Mantel
Cancer Res. 17, 635 (57)
41. Gregl, A., J. Fichtner
Arzneimittelforschung 11, 226 (61)
Kombiniert radiol.-cytostat. Behandlung maligner Geschwül.
42. Gross, R., H. E. Bock
Klinik der Gegenwart Bd. 5, 235 (57)
Die Chemotherapie der Tumorleiden
43. Haas, E.
Strahlenth. 110, 541 (59)
Untersuchungen über den Komb.effekt von Röntgen-Strahlen u. Tetramin BASF auf Tiertumoren
44. Haenisch, G.F., H. Holthusen
Einf. in die Röntgenologie Leipzig 1940
45. Harbers, E.
Sdb. Strahlenth. 57, 182 (64)
Exp. Untersuchungen über das Zusammenwirken von Chemotherapeutica und Röntgen-Strahlen
46. Heilmeyer, L., G. Mössner, H. Manstein
Dt. med. Woch. 86, 1046 (57)
Therapie der Lymphogranulomatose
47. Heilmeyer, L., H. Bogemann
Handbuch für Innere Med. Bd. II
48. Hubacher, C.
Krebsarzt 16, 360 (61)
Die Komb.behandlung: ultraharte Strahlung, der Kobalt-bombe - Zytostatika

49. Johnson, H.E.
Cancer Chem. Rep. 31, 67 (63)
Combined systemic chemotherapy and central nervous system
irrad. in the treatment of mice with L 1210 Leukemia
50. Junkmann, K.
Naunyn-Schmiedeberg's exp. Path. Pharm. 205, 276 (1948)
Einiges über Impftumoren
51. Keibl, E., A. Lötsch
Schw. med. Woch. 8), 223 (50)
Beobachtungen über eine Kombination Colchizin Röntgen-Strahlen
bei Leukämie
52. Kingsley Fillers, E.
Diseases of the Chest 53, 209 (59)
Radiother. and Chemotherapy as primary treatment for
oat-cell-cancer of bronchus
53. Klärner, F.
Z. Krebsforsch. 62, 291 (58)
Regression des Yoshida-Sa nach einmaliger Injektion eines
Lipopolysaccharides aus E. coli.
54. Kleibel, F.
Med. Welt 1962, 2232
Klin. Erfahrungen bei der palliativen Tu-behandlung mit
Trenimon
55. Kligerman, M.M., M.D. Shapiro
Radiology 69, 194 (57)
Augmentation of Radiotherapeutic Effect by Cancer Chemoth.
56. Alvares, L.
Neoplasma 6, 123 (59)
Some Remarks on the combined Radiat. and Chemotherapy
of solid tumors
57. Knörr-Gärtner, H.
Strahlenth. 125, 239 (64)
Zytomorphol. Untersuch. an HeLa-Zellen nach getrennter u.
komb. Anwend. von Trenimon u. Kobalt⁶⁰-Gammastrahlen
58. Kuschinsky, F.
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie Stuttg. 1966
59. Lettré, H.
Antibiot. u. Chemoth. 8, 166 (60)
60. Hartz, G., A. d'Alessandri
Canc. Chem. Rep. 33, 5 (63)
61. Lathé, J.
Lancet II, 1077 (63)
Methylhydrazine in treatment of Hodgkin-disease
62. Lathé, J.
Z. Int. Kongress d. Chemoth. Stuttg. 1963. II, 968
quelques recentes acquisitions dans la chimiothérapie
des leukémies et hématosarcomes
63. Mc Elroy, W.D.
Science 115, 623 (52)
Evidence for the occurrence of intermediates during mutat.
64. Leythaler, F. u. a.
Physiologie u. Chemotherapie Band 1 Stuttg. 1966

65. Minton, P.
Nature 207, 140 (65)
Oncolysis with Laser energy combined with chemotherapy
66. Neuss, O.
Mat. Med. Nordmark XVII, 15
Statistik u. Berechnung in der Med.
67. Pirwitz, J. u.a.
Grundl. u. Praxis chem. Tumorbehandlung Berl.-Gött.-Hdbg 54
68. Rutishauser, A., W. Bollag
Exp. 19, 131 (63)
Cytological investigations with a new class of cytotoxic agents: Methylhydrazine Derivatives
69. Schmähl, D.
Dt. Med. Woch. 88, 1463 (63)
Wert u. Gefahr der Krebs-Chemotherapie
70. Schmid, A. u.a.
Cancer Res. 23, 607
Effects of Pretreatment with Carcinostatic Agents on tumor growth and white blood cells
71. Schneider, R.
Strahlenth. 119, 104 (62)
Vergl. Untersuchungen über die Wirksamkeit einiger Cyto-
statica und der Röntgenbestrahlung
72. Schneider, R.
Strahlenth. 122, 290 (63)
Das mit Hilfe der Deckglasmethode gewonnene Gewebsbild
73. Schneider, R.
Strahlenth. 124, 75 (64)
Vergl. Untersuchungen über die Wirksamkeit einiger Cyto-
statica und der Röntgenbestrahlung
74. Schneider, R.
Strahlenth. 126, 213 u. 339 (65)
Beitrag zur Wirkungsweise einiger Cytostatica und ionisierender Strahlen
75. Schwenkembacher, H.
Strahlenth. 104, 71 (57)
Erfahrungen mit der Kombination von Röntgenstrahlen u. Mitomen (N-Oxyd-Lost) bei der Therapie vorgeschritt. mal. Neopl.
76. Sobels, F. H.
Naturwiss. 48, 146 (61)
Chem. Beeinflussung der röntgeninduz. Mutationsprozesse bei Drosophila
77. Stodtmeister, R., H. J. Thorn
Strahlenth. 109, 573 (59)
Unterschiedliche Blutbildveränderungen nach Ganzkörperbestrahlung u. regionaler Teilkörperbestrahlung
78. Stodtmeister, R., M. T. Flidner, H. Thorn
Schw. med. Woch. 1186 (1960)
79. Thomas, S.
Radiology 69, 204 (57)
Combined therapy: Radiation and Chemicals
80. Übelhör, R.
Krebsarzt 5, 163 (58)
16. Vortrag: Lost, Hormone u. Strahlenth. bei Urogenital-Ge

81. Weitzel, G.
Exp. 20, 38 (64)
Cytostat. Wirkungsmechanismus der Methylhydrazine
82. Wendt, F.
Dt. med. Woch. 84, 2084 (59)
Neue Ergebnisse der Pyrogenforschung
83. Willis, R.A.
Pathol. of tumours, London 1960
84. Zeller, P.
Exp. 19, 129 (63)
Methylhydrazine Derivatives: A new class of cytotoxic agents
85. Zollinger, H.U.
Hdb. d. allg. Pathol. Band X, 1. Teil Berl.-Gött.-Hdbg 60

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren
und Dozenten

In Marburg:

Mann	Straub
Gedigk	Braun-Falco
Schmid	Rodeck
Martini	Staib
Hildebrandt	Ganz
du Mesnil de Rochement	Herrmann
Schneider	Dölle
Schwaiger	Knauff
Exner	Sauer
Buchholz	Marx
Würterle	Streicher
Siegert	Petzoldt
Schiff	Aust
Schleyer	Stromeyer
Stender	Schrappe
Hess	
Linneweh	
Beckmann	
Hamm	
Lang	
Rohen	
Jakob	
Berendes	
Neubauer	

In Kiel

Lennert	Büttner
Merkel	Löhr
Remmerle	Graf
Gärtner	Wulf
Bernsmeyer	Overbeck
Portwich	Spreter von Kreudenstein

In Frankfurt/Main

Starck	Frick
Czerny	Rohen
Egle	Kramp
Greven	Dänzer
Müser	Wieland
Ried	Giersberg
Lotz	Hanke
Wezler	Heinz
Seubert	Schmidt-Neuroth
Zahn	Schneider
Kretschmann	Róka
Freise	Schröder

LEBENS LAUF

Am 8. 11. 1941 wurde ich als Sohn der Kandidatin der Medizin und späteren Dr. med. Gertrud Fassbinder, geb. Gräf und des damaligen Kandidaten der Medizin und späteren Dr. med. Helmut Fassbinder in München geboren.

Ab 1944 wohnte ich in Langen, da meine Mutter zu diesem Zeitpunkt in Langen eine Praxis erhielt, in der sie bis heute als praktische Ärztin tätig ist. Ab Ostern 1948 besuchte ich die Volksschule in Langen, wechselte Ostern 1952 in das Realgymnasium über und erhielt am 1. 3. 1961 das Zeugnis der Reife.

Anschließend studierte ich Medizin in Frankfurt/Main.

Am 19. März 1962 bestand ich das Vorphysikum, am 5. März 1964 das Physikum.

Im Sommersemester 1964 studierte ich in Kiel und wechselte zum Wintersemester nach Marburg über, wo ich während der folgenden Semester studierte. Während meines Studiums habe ich an folgenden Kliniken famuliert: 6 Wochen Chirurgie, 12 Wochen Innere Medizin, 6 Wochen Hautklinik, 4 Wochen Neurologie und 5 Wochen Pathologie. Am 4. August 1967 habe ich die letzte Prüfung des Medizinischen Staatsexamens bestanden. Die Noten lauteten in allen Fächern "sehr gut". Seit dem 7. Semester arbeitete ich an der vorliegenden Doktorarbeit.

Vom 1. September 1967 bis 29. Februar 1968 war ich als MP an der Med. Uni-Klinik in Marburg bei Herrn Prof. Martini tätig, seit 1. März 1968 absolviere ich die gynäkologische Zeit im Stadtkrankenhaus Frankfurt-Hoechst bei Herrn Dr. Zimmer.

